

**ГЛАВА IV.
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЗАЩИТЫ
И СБЕРЕЖЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА**

МОНООКСИД УГЛЕРОДА.

КЛИНИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ И ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Гладких Вадим Дмитриевич

д.м.н., профессор

Вершинина Г.В.

ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России

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

Ключевые слова: загрязнение окружающей среды, здоровье, монооксид 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 monoxide in the processes of body functioning. Mechanisms of its pathogenetic action are presented when it enters the organism in low and toxic concentrations. The questions of clinic and diagnostics of acute and chronic poisonings are considered.

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

1. Роль эндогенного монооксида углерода в процессах функционирования организма

В 1993 году были опубликованы первые сообщения о том, что монооксид углерода является одной из важнейших сигнальных молекул, играющей значимую роль в процессах регуляции жизненно важных систем организма человека [1993]. В результате дальнейших исследований было показано, что, наряду с эндогенными монооксидом азота и сероводородом, СО оказывает противовоспалительное действие, вызывает вазодилатацию и ангиогенез, модулирует процессы высвобождения нейротрансмиттеров и нейропептидов, координирует деятельность сердечно-сосудистой, дыхательной, желудочно-кишечной, репродуктивной и выделительной систем, ингибирует агрегацию тромбоцитов и их адгезию к стенкам сосудов [2]. Нарушения его метаболизма связывают с развитием нейродегенеративных, сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных процессов [3].

За последние десятилетия уточнены многие аспекты эндогенной продукции СО, его значимости в процессах жизнедеятельности организма, что значительно расширило представления об особенностях проявления токсичности при избыточном поступлении монооксида углерода в организм:

- модуляция эндогенным СО физиологических процессов может лежать в основе некоторых аспектов токсичности экзогенного монооксида углерода;
- экзогенный СО при воздействии на организм в диапазоне доз,

свойственных эндогенному монооксиду углерода, оказывает влияние на опосредованные СО физиологические реакции организма;

- экзогенный СО способен нарушать физиологическую регуляцию систем, контролируемых эндогенным монооксидом углерода.

Эндогенная продукция монооксида углерода. В организме млекопитающих СО образуется в результате двух независимых процессов: так называемых гемзависимой и гемнезависимой продукции.

В основе гемзависимой продукции СО лежит ферментативное окисление протогема IX [2,4], в свою очередь образующегося в результате разрушения гемоглобина, миоглобина и др. гемсодержащих белков.

Гемнезависимая продукция эндогенного СО происходит в результате ферментативного и аутоокисления фенолов, фотоокисления органических химических соединений. Количество образующегося эндогенного СО при гемнезависимом пути намного меньше, чем при участии гемоксигеназы. В целом продукция монооксида углерода в организме человека составляет в среднем 16,4 мкмоль/ч, достигая 500 мкмоль (12 мл) в сутки. При патологических состояниях, сопровождающихся активацией гемолиза, эндогенная продукция СО значительно возрастает [4].

До 80% образующегося СО связывается гемоглобином (Hb), образуя карбоксигемоглобин (COHb), содержание которого в крови составляет ~ 1,6 % (колеблется в пределах 1-2 % от всех видов Hb). Незначительная часть СО выводится из организма через легкие, подвергаясь окислению до углекислого газа с участием цитохромоксидазы [3,5].

Монооксид углерода, как модулятор клеточных сигнальных путей и активности ионных каналов. Монооксид углерода взаимодействует с рядом гемсодержащих белков (табл. 1.), вследствие чего происходит модуляция клеточных сигнальных путей (рис. 1.).

Опосредованные модуляцией СО клеточные сигнальные пути

осуществляют регуляцию различных физиологических процессов, включая воспалительные реакции, апоптоз, пролиферацию клеток, тромбоз (т. е. агрегацию тромбоцитов), тонус гладкой мускулатуры (включая расширение сосудов и расслабление внесосудистой гладкой мускулатуры) и синаптическую нейромедиацию в центральной и периферической нервной системах (в частности, посредством глутамата).

Таблица 1.

Гемсодержащие белки, модулируемые монооксидом углерода [2]

<i>Наименование белка</i>	<i>Эффекты модуляции</i>
Каталазы	ингибирование
Циклооксигеназы	ингибирование (активация)
Цитохром С	связывание
Цитохром Р450	ингибирование
Цитохром С-оксидаза	ингибирование
Гуанилатциклаза	активация
Гемоглобин	ингибирование
Нейроглобин	ингибирование
Миоглобин	ингибирование
Цитоглобин	ингибирование
НАДФН-оксидаза	ингибирование
НО- синтазы	ингибирование
Пероксидазы	связывание
Простагландин Н-синтаза	связывание
Триптофандиоксигеназа	ингибирование
Нейрональный PAS-домен содержащий белок 2 (NPAS2)	ингибирование

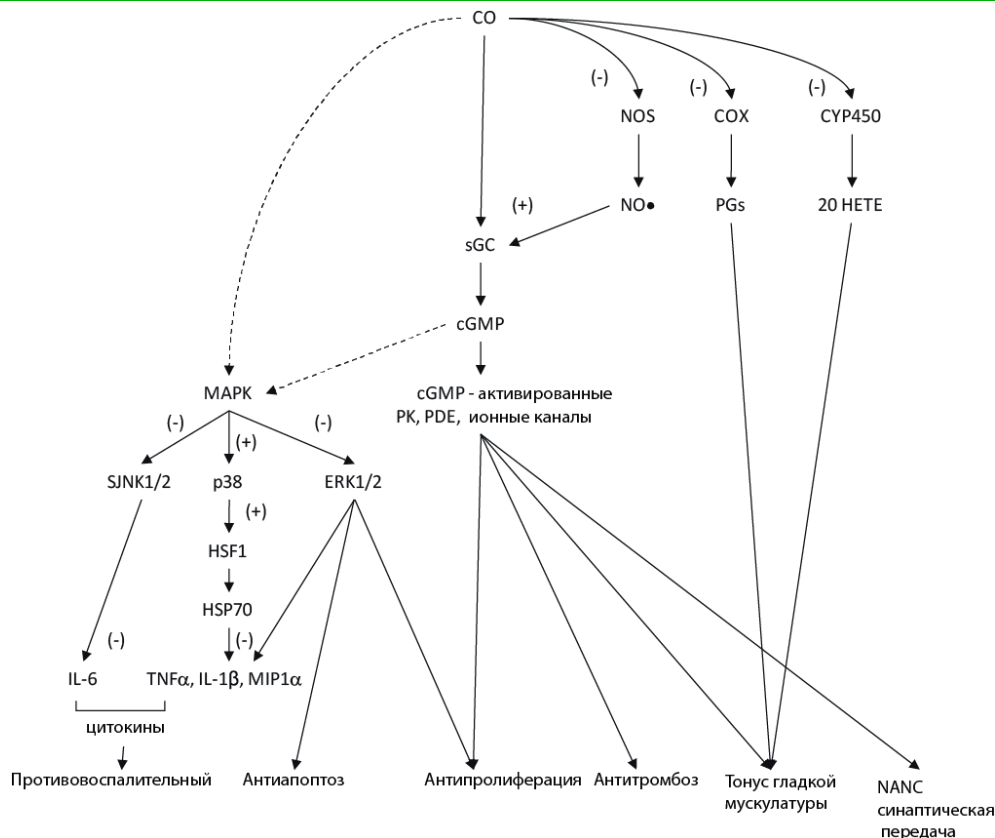


Рис.1. Потенциальные сигнальные пути, модулируемые эндогенным монооксидом углерода [адаптировано из 6,7]. Где: (+) = активация сигнального пути; (-) = ингибирование сигнального пути; cGMP - циклический гуанозинмонофосфат; CO – монооксид углерода; COX - циклооксигеназа; CRF - кортикотропин релизинг-фактор; CYP450 - цитохром P450; ERK - внеклеточно регулируемая протеинкиназа; 20- HETE - 20- гидроксййкозатетраеновая кислота; HSF- фактор теплового шока; HSP - белок теплового шока; IL- интерлейкин; SJNK- c-Jun терминальная киназа; MAPK - митоген активируемая протеинкиназа; MIP - макрофагальный белок воспаления; NANC - не норадренергический и не холинергический; NO• - радикал оксида азота; NOS - синтаза оксида азота; PDE - фосфодиэстераза; PG - простагландины; PGs-простогландин-синтаза; PK - протеинкиназа; p38- протеинкиназа p38; sGC - растворимая гуанилатциклаза; TNF - фактор некроза опухоли.

Радикал оксида азота ($\text{NO}\bullet$) играет важную сигнальную роль в регуляции расслабления гладкой мускулатуры, синаптической нейромедиации (в частности, глутамата), функционирования тромбоцитов и других физиологических процессов [8]. Одним из основных путей трансдукции, опосредованных $\text{NO}\bullet$, является $\text{NO}\bullet$ -сGMP-путь, в котором $\text{NO}\bullet$, продуцируемый ферментом NOS, связывается с гемовой частью растворимой гуанилатциклазы (sGC), которая катализирует превращение гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат (сGMP). Последний (сGMP) активирует нисходящие сигнальные каскады, регулирующие клеточную функцию (в частности, сGMP-зависимую протеинкиназу, сGMP-регулируемые катионные каналы и сGMP-регулируемую фосфодиэстеразу).

Взаимодействуя с гем-фрагментами как NOS, так и sGC, монооксид углерода ингибирует активность NOS и активирует активность sGC [9]. Опосредованный CO сигнальный путь $\text{NO}\bullet$ -сGMP вовлечен в механизм расслабления гладкой мускулатуры и ингибирование гомотипической агрегации тромбоцитов [4]. Монооксид углерода усиливает взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов (гетеротипическая агрегация) через свободнорадикальный механизм [10].

Монооксид углерода модулирует сигнальные пути, опосредованные митоген-активируемыми протеинкиназами (МАРК) за счет взаимодействия с sGC [6], а также через вторичные эффекты генерации активных форм кислорода (АФК).

Монооксид углерода модифицирует генерацию ROS посредством различных механизмов. С одной стороны, связывание с гем-фрагментом и ингибирование митохондриальной цитохром-С-оксидазы нарушает митохондриальное дыхание и способствует генерации АФК [11]. С другой - стимуляция деградации гем-белка, опосредованное CO, ведет к нарушению регуляции уровня железа и ферритина [12,13].

Сигнальные MAPK-пути регулируют продукцию и высвобождения цитокинов при воспалительных реакциях, а также модулируют процессы апоптоза и пролиферации.

Известны три основные протеинкиназы, семейства MAPK: внеклеточно регулируемая протеинкиназа (ERK), с-Jun терминальная киназа (JNK), и протеинкиназа p38. ERK стимулируется факторами роста, цитокинами и химическими сигналами, регулируя пролиферацию и выживаемость клеток. JNK и p38 участвуют в регуляции апоптоза и делении клеток.

Монооксид углерода нарушает связывание гем-белков оксидом азота, при этом влияя на продукцию макроэргов и ROS [14 - 15]. Увеличивая продукцию как митохондриальных АФК, так и немитохондриальных, СО косвенно активирует протеинкиназы (p38 MAPK, с-Jun терминальной киназы, ERK), опосредованно через транскрипционные регуляторы и гуанилатциклазную систему оказывает антитромботическое и сосудорасширяющее действие [16-17].

Монооксид углерода связывается с гем-фрагментами, ингибируя цитохром P450 и циклооксигеназу (COX), изменяя физиологические процессы, регулируемые продуктами этих ферментных систем. Ингибирование цитохромом P450 катализируемой продукции эйкозаноидов (20- гидроксййкозатетраеновой кислоты [20-НЕТЕ]) и COX-опосредованной продукции простагландинов постулируются как потенциальные механизмы регуляции СО сосудистого гладкомышечного тонуса и вазодилатации [7].

Монооксид углерода модулирует активность ионных каналов (в том числе Ca^{2+} -, Na^{+} - и K^{+} - чувствительных каналов). В зависимости от типа канала, концентрации монооксида углерода, усиливается или подавляется их активность [18]. Предложено несколько механизмов модуляции СО ионных каналов: посредством повышенной продукции АФК (сердечные Ca^{2+} каналы L-типа и K^{+} каналы), активации протеинкиназы G (K^{+} каналы), увеличения NO и cGMP (кишечные гладкомышечные Ca^{2+} каналы L-типа).

Регуляция функции печени и желчевыделения. Эндогенный СО играет важную роль в регуляции микрососудистого тонуса системы печени [19], секреции желчи и метаболизма ксенобиотиков. Различные изоформы гемоксигеназы по-разному экспрессируются в тех или иных клетках печёночной ткани: НО-2 конституционально активна в гепатоцитах, индуцибельная форма гемоксигеназы - преимущественно в купферовских клетках печени.

Механизмы, посредством которых СО модулирует активность метаболизма ксенобиотиков, включают в себя как угнетение активности цитохромов Р450 и цитохромоксидаз, так и повышение проницаемости межклеточных и околоклеточных пространств между гепатоцитами, которое приводит к облегчению пассивной диффузии ксенобиотиков в неизменённом виде в желчевыводящие пути.

Физиологическое значение этого механизма заключается в «экономии» расхода цитохромов и цитохромоксидаз, ограничении образования свободных радикалов в процессе метаболизма ксенобиотиков и в предотвращении повреждения печени в результате чрезмерной метаболической перегрузки печени ксенобиотиками

Повышение эндогенной продукции СО в тканях печени, за счёт индукции НО-1 в стрессовых условиях, значительно изменяет отток желчи и её химический состав, предотвращая (или уменьшая) развитие гепатобилиарной недостаточности. Улучшение экскреции желчи под действием СО является следствием улучшения кровотока в дольках печени (эффект вазодилатации, скорее всего, опосредован за счет угнетения монооксигеназ системы цитохромов, а не повышения активности растворимой гуанилатциклазы), отчасти - результатом его прямого действия на гепатоциты. Повышение суммарного количества выделяемой желчи сопровождается повышением концентрации билирубина, биливердина и глутатиона (в то же время СО не изменяет содержание в желчи холестерина, фосфолипидов и желчных кислот).

При этом усиливаются противовоспалительные, антиоксидантные, детоксицирующие и цитопротекторные свойства выделяемой в двенадцатиперстную кишку желчи [4].

Регуляция сосудистого тонуса и функции сердечно-сосудистой системы.

Феномен индуцируемой СО вазорелаксации был впервые описан в 1984 г. McGrath и Smith на коронарных артериях крыс. В дальнейшем было показано, что СО способствует релаксации артерии хвоста, грудного отдела аорты кролика, сонных артерий собаки, коронарных мезентериальных и бедренных артерий свиней и морских свинок, печеночных вен крысы и многих других кровеносных сосудов [4].

Механизмы, опосредующие СО индуцируемую вазорелаксацию рассмотрены выше (рис.1.) В дополнении необходимо отметить, что «тонкая настройка» сосудистого тонуса регулируется соотношением NO и СО, которые, (вследствие высокой способности обратимо связываться с железосодержащими, в частности, гем-содержащими белками), взаимодействуют с растворимой гуанилатциклазой в протетической группе гема, но по-разному модулируют функцию этого белка. При низких концентрациях NO, монооксид углерода проявляет свойства агониста: стимулирует гуанилатциклазу, повышает уровень цГМФ, активность протеинкиназы G и в конечном счёте вызывает вазодилатацию. При нормальном или повышенном уровне NO эндогенный монооксид углерода конкурирует с ним за связывание с гуанилатциклазой, сравнительно слабо индуцируя её активность, и соответственно активность протеинкиназы G к вазоконстрикции по сравнению с действием одного только NO.

Кроме того, установлено, что избыточное образование NO приводит к индукции NO-1 и к повышению образования эндогенного СО, который не только конкурирует с NO за связывание с гуанилатциклазой и уменьшает её активацию и сосудорасширяющее действие, но и через карбонилирование ряда

факторов транскрипции - понижает экспрессию синтазы оксида азота, тем самым понижая образование NO [4].

В опытах на трансгенных мышах, у которых ген гемоксигеназы-1 экспрессирован преимущественно в гладкомышечных клетках стенок сосудов (и соответственно, в стенках сосудов повышено образование эндогенного CO), выявлена врожденная гипертония, а также устойчивость к сосудорасширяющему действию экзогенных нитратов. Предполагаемый механизм развития артериальной гипертензии объясняется конкурентным антагонизмом за связывание с простетическим гемом гуанилатциклазы между повышенным уровнем эндогенного CO - слабого частичного агониста гуанилатциклазы, и обычным (нормальным) уровнем NO - полного агониста гуанилатциклазы.

Гипоксическая стимуляция активности гемоксигеназы в тканях сердца с последующим увеличением продукции эндогенного CO приводит к снижению тонуса коронарных сосудов и увеличению кровоснабжения миокарда [4].

2. Фоновое и экологическое воздействие монооксида углерода на здоровье

Монооксид углерода, оксид углерода (II) - (синонимы: окись углерода, угарный газ) при нормальных условиях представляет собой бесцветный газ, без вкуса и запаха, легче воздуха (молярная масса 28,01 г/моль), плохо растворим в воде (21 мг/л), способный диффундировать через перегородки, стены, слои почвы.

В результате антропогенной деятельности в атмосферу ежегодно поступает 350 - 600 млн тонн CO [4].

Монооксид углерода входит в состав газов, выделяющихся в процессах выплавки и переработки черных и цветных металлов, образующихся при взрывных работах и при взрывах некоторых природных газов. Большое количество CO образуется в нефтяной промышленности и на химических предприятиях (крекинг нефти, производство формалина, углеводородов,

аммиака и др.). Высокие концентрации СО создаются в угольных шахтах и на углеподающих трассах, поскольку он образуется при самоокислении угля. Благодаря хорошей теплотворной способности СО нашел широкое применение в качестве компонентов технических газовых смесей, используемых, в том числе и для отопления.

По данным Национального кадастра выбросов США до 75% всех точечных и неточечных выбросов СО исторически связаны с использованием автомобилей [20]. В результате достижений в области автомобильного дизайна современные легковые автомобили в течение своего жизненного цикла выделяют примерно на 90% меньше СО по сравнению с автомобилями, разработанными в предыдущие десятилетия. В настоящее время на долю автотранспорта приходится около 56 - 62 % от общего антропогенного загрязнения атмосферы монооксидом углерода. Выхлопные газы автомобилей в зависимости от системы двигателя, вида топлива и условий работы мотора содержат ~ 6,3 % СО (от 1,0 до 13,7 %) [4].

Количество антропогенных выбросов СО по сравнению с выбросами из природных источников трудно поддается количественной оценке, поскольку оба источника монооксида углерода изменяются с течением времени. Усредненно можно полагать, что поступление СО от природных и антропогенных источников примерно одинаково.

Среднегодовые концентрации СО в атмосферном воздухе составляют примерно 0,12-0,2 ppm в Северном полушарии и 0,03-0,04 ppm - в Южном полушарии. Максимальные сезонные концентрации СО в обоих полушариях наблюдаются в конце зимы, когда условия инверсии (при которых загрязнители воздуха задерживаются вблизи земли под слоем теплого воздуха) более часты; минимальные концентрации - в конце лета. Существует также суточные колебания атмосферных концентраций монооксида углерода в городских

районах наиболее высокие уровни наблюдаются в часы интенсивного использования транспортных средств [20].

В условиях окружающей среды монооксид углерода достаточно стабилен. Среднее время его пребывания в атмосфере составляет около 0,1 года [21].

Основным путем деградации СО в тропосфере является его реакция с фотохимически образующимися гидроксильными радикалами с образованием СО₂ и атомарного водорода, который в свою очередь реагирует с О₂ с образованием перокси-радикалов. Константа скорости второго порядка для газофазной реакции СО с гидроксильными радикалами при атмосферном давлении составляет $2,4 \times 10^{-13}$ см³/мол-сек, что соответствует расчетному тропосферному периоду полураспада, равному 22-67 дней [20].

Микроорганизмы океанов, других водных объектов и почвы способны разлагать СО: константы скорости его микробного окисления в прибрежных водах колеблются от 0.01 до 0.11 ч⁻¹, что соответствует периоду полураспада порядка нескольких часов [22].

Естественным базовым уровнем СО в атмосфере принято считать - 0,1 ppm (0,000001 %).

Воздействие монооксида углерода на население происходит при вдыхании атмосферного воздуха и воздуха производственных (и/или жилых) помещений. Население, проживающее в городских районах с интенсивным автомобильным движением или вблизи стационарных источников СО, таких как электростанции, работающие на газе и угле, металлургические, нефтехимические и нефтеперерабатывающие заводы и пр., с большей вероятностью подвергаются воздействию повышенных концентраций монооксида углерода. Работники подобных отраслей промышленности, а также профессий, подверженных выхлопам автомобильных газов (водители такси, дорожная полиция, работники платных автопарковок и пр.), пожарные и другие

специалисты по реагированию на чрезвычайные ситуации могут подвергаться воздействию высоких концентраций СО.

Повышению уровня СО в воздухе помещений способствует использование различных бытовых приборов (работающих на газе, бензине и керосине), наличие дымоходов, дровяных печей и каминов, а также курение табачных изделий.

Монооксид углерода является основным загрязнителем воздуха и превосходит все другие атмосферные загрязнители, за исключением СО₂ [22].

Ниже приводятся данные о содержании СО во вдыхаемом воздухе [23]:

- естественный базовый уровень СО в атмосфере - 0,1 ppm;

- средний базовый уровень СО в воздухе жилых домов без газовых плит - 0,5-5 ppm (вблизи от газовой плиты -5-15 ppm; у камина, топящегося дровами - 100-200 ppm);

- уровень СО в атмосферном воздухе мегаполиса, загазованного выхлопными газами - 5000 ppm (не разбавленный выхлопной газ машины -7000 ppm).

- концентрация СО в дыме от сигареты - 30 000 ppm (не разбавленный дым от сигареты создает концентрации ~30000 ppm).

Международные и национальные правила, рекомендации и руководящие принципы, касающиеся содержания СО в окружающей среде, постоянно уточняются и дополняются с учетом расширения представлений о влиянии монооксида углерода на здоровье человека.

Воздействие СО в производственной среде по рекомендациям ВОЗ (2000) не должно приводить к увеличению карбоксигемоглобина более 2,5 %. Легкая или средней тяжести физическая деятельность возможна при концентрации СО в атмосфере: 100 мг/м³ (87 ppm) – в течение 15 мин; 60 мг/м³ (52 ppm) в течение 30 мин; 30 мг/м³ (26 ppm) – в течение 1 часа; 10 мг/м³ (9 ppm) - в течение 8 часов. В соответствии с новыми рекомендациями ВОЗ (15 декабря 2010 г.) для

предупреждения эффектов хронического воздействия среднесуточная концентрация СО не должна превышать 7 мг/м^3 [4].

В Российской Федерации, в соответствии с Гигиеническим нормативом ГН 2.1.6.3492-17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений», СО отнесен к веществам 4 класса опасности; $\text{ПДК}_{\text{м.р.}} = 5,0 \text{ мг/м}^3$, $\text{ПДК}_{\text{с.с.}} = 3,0 \text{ мг/м}^3$.

Согласно Гигиеническим нормативам ГН 2.2.5.3532-18 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны» $\text{ПДК}_{\text{р.з.}}$ в течении рабочего дня - 20 мг/м^3 ; 60мин – $50,0 \text{ мг/м}^3$; 30мин – $100,0 \text{ мг/м}^3$; 15 мин – $200,0 \text{ мг/м}^3$. При длительности работы в атмосфере, содержащей СО, не более 1 час ПДК может быть повышена до 50 мг/м^3 , не более 30 мин - до 100 мг/м^3 , не более 15 мин - 200 мг/м^3 . Повторные работы при условиях повышенного содержания СО в воздухе рабочей зоны могут проводиться с перерывом не менее, чем в 2 час.

В США установлены предельная пороговая концентрация СО (8-часовая TLV) = 29 мг/м^3 , максимальная допустимая концентрация (МАС) = 33 мг/м^3 . Агентством по охране окружающей среды (ЕРА) США монооксид углерода определен как опасный загрязнитель воздуха и в соответствии с национальным стандартам качества атмосферного воздуха рекомендовано не превышать уровней 10 и 40 мг/м^3 (9 и 35 ppmv) в течение 8 - и 1-часового усреднения соответственно. Управлением по безопасности и гигиене труда (OSHA) США рекомендуется не превышать усредненный за 8-часовой рабочий день предел профессионального воздействия СО более 55 мг/м^3 [4].

Биомаркёр воздействия монооксида углерода. В организме СО находится в связанном состоянии с гемоглобином (Hb) и другими гем-белками. До 70% СО присутствует в виде карбоксигемоглобина (COHb) крови [24]. Эндогенная продукция СО, связанная с катаболизмом Hb, приводит к образованию незначительных количеств ($< 1\%$) COHb, уровень которого возрастает при

некоторых видах патологии (гемолизе, талассемии).

Существующие точные и чувствительные методы измерения СОНб позволяют судить о повышенных нагрузках организма монооксидом углерода. В связи с этим уровень карбоксигемоглобина крови является основным биомаркёром, используемым для идентификации и/или количественной оценки воздействия СО на организм млекопитающих.

С учетом того, что период полувыведения поглощенного СО оценивается ~ в 300 минут [25], значение СОНб, измеренное к определенному моменту времени, характеризует не только факт воздействия СО, но, и в определенной степени, - скорость его элиминации из организма. Отражая текущую нагрузку СО на организм, из-за времени, прошедшего между прекращением воздействия СО и измерением СОНб в сочетании с последствиями медицинского вмешательства, уровень СОНб крови не является надежным предиктором тяжести острой токсичности [26]. Поэтому установление взаимосвязи между уровнем воздействия СО и концентрацией СОНб в крови является достаточно сложной прогностической задачей.

К настоящему времени разработан ряд фармакокинетических моделей для прогнозирования уровней СОНб в крови взрослого человека и плода, соответствующих заданной концентрации СО и продолжительности воздействия токсиканта на организм матери.

Практическое использование СОНб в качестве биомаркера воздействия СО (особенно при низкоуровневых воздействиях) стимулировало разработку физиологически обоснованных механистических моделей кинетики СО для реконструкции возможных сценариев воздействия окиси углерода (например, концентрации, продолжительности и промежутка между измерением СОНб и прекращением воздействия), которые могут привести к заданному измеренному уровню СОНб.

Наиболее широкое применение в профилактической медицине и клинической практике нашла модель Coburn-Forster-Kane (CFK), основанная на взаимном преобразовании уровней воздействия СО (выраженных в единицах

ppm или мг/м³), и соответствующих стационарных значений СОHb%, которые могут быть достигнуты при непрерывном воздействии определенной концентрации СО в воздухе [27].

Эта модель используется для прогнозирования концентраций СОHb в крови, соответствующих заданному постоянному уровню СО во вдыхаемом воздухе. Прогнозируемые установившиеся уровни СОHb в крови, соответствующие диапазону концентраций СО, представлены в табл. 2.

Таблица 2.

**Прогнозируемый по модели CFK уровень
карбоксигемоглобина (СОHb) в крови [4]**

<i>Концентрация СО (ppm)</i>	<i>Установившееся содержание СОHb в крови (%)</i>
0,1	0,25
0,5	0,32
1	0,39
2	0,50
5	1,0
10	1,8
15	2,5
20	3,2
40	6,1
60	8,7
80	11
100	14
200	24
400	38
600	48
800	56
1000	61

Биомаркеры эффектов и восприимчивости к монооксиду углерода. Специфических биомаркеров, пригодных для характеристики эффектов воздействия СО, не выявлено, так как проявления острого отравления СО обусловлено гипоксией тканей и не являются специфичными.

Хотя СОНб крови отражает текущую нагрузку СО на организм, измерение СОНб крови не показано в качестве надежного предиктора тяжести острого отравления монооксидом углерода [26]. Таким образом, диагностика и характеристика токсического действия СО опирается как на измерение СОНб крови, так и на оценку признаков и симптомов токсичности окиси углерода.

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

В качестве биомаркеров эффекта СО и восприимчивости к нему рассматриваются, прежде всего, патологические изменения со стороны нервной и сердечно-сосудистой системы.

Восприимчивая популяция будет демонстрировать различную реакцию на СО, чем большинство людей, подвергающихся воздействию того же уровня. Причины могут включать генетический состав, возраст, состояние здоровья и питания, а также воздействие других токсичных веществ (например, сигаретного дыма). Эти параметры приводят к снижению детоксикации или экскреции СО или нарушению функции органов, пораженных монооксидом углерода. В группу населения, подверженного повышенному риску воздействия СО, относятся дети, лица, страдающие хроническими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой системы, курящие лица.

Маркеры сердечных ферментов ассоциированы с дисфункцией миокарда и повышенным риском сердечной смертности после воздействия СО. Биохимические маркеры повреждения головного мозга (нейронспецифическая енолаза и бета-белок S-100) рассматривались в качестве маркеров эффекта СО,

однако достоверно коррелирующих связей с тяжестью воздействия или клиническим исходом получено не было. Нейропсихологическое тестирование и нейровизуализация рассматриваются в качестве биомаркеров эффектов со стороны ЦНС при воздействии монооксида углерода [4].

К клиническим биомаркерам эффекта, в порядке возрастания уровня воздействия СО, относят: (1) головная боль, тошнота, расширение кожных сосудов, рвота, головокружение и нарушение зрения; (2) спутанность сознания, обморок, боль в груди, одышка, слабость, тахикардия и рабдомиолиз; (3) сердцебиение, сердечная дисритмия, гипотензия, ишемия миокарда, остановка сердца, остановка дыхания, отек легких, судороги и кома [28].

Многочисленные эпидемиологические и клинические исследования свидетельствуют о прогрессировании ряда неблагоприятных последствий воздействия СО для здоровья у людей по мере увеличения уровня СОНЬ в крови.

Показано, что уровни, варьирующие от 2 до 6%, усугубляют имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания, включая усиление ишемии миокарда и сердечных аритмий [4]. Симптомы острого отравления СО могут проявляться на уровне СОНЬ от 3 до 24%. Как правило, у здоровых людей легкое отравление СО, требующее медицинского вмешательства, связано с уровнем СОНЬ > 20%. [26,28]. Более тяжелые признаки отравления СО слабо коррелируют с СОНЬ крови, причем потеря сознания происходит в среднем на уровне 24.3% (диапазон: 2-70%), а летальность - в среднем на уровне 32.1% (диапазон: 3,0-60%) [26]. Отравление, приводящее к уровню СОНЬ >50%, обычно приводит к летальному исходу [28].

Уровни карбоксигемоглобина (СОНЬ%) в крови, соответствующие неблагоприятным воздействиям СО на здоровье человека в обобщенном виде представлены на рис. 2.

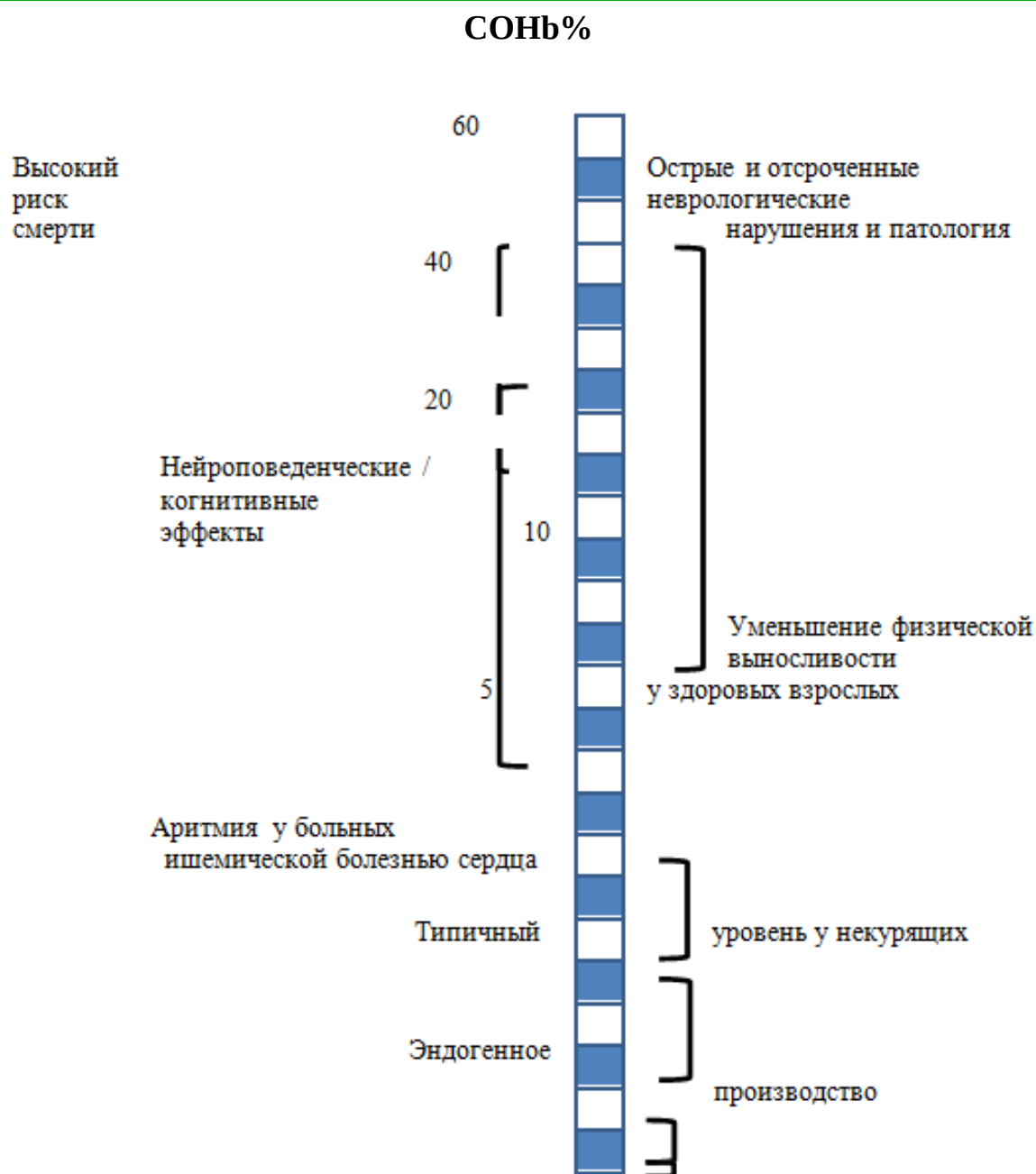


Рис. 2 Уровни карбоксигемоглобина (СОHb%) в крови, соответствующие неблагоприятным воздействиям СО на здоровье человека, рассчитанные по модели CFK [4]

В табл. 3 представлены данные, характеризующие развитие неблагоприятных для здоровья эффектов, концентрации СОHb в крови (%) при различных уровнях воздействия СО (ppm), полученные в результате клинико-эпидемиологических и экспериментальных исследований.

Таблица 3.

Уровни карбоксигемоглобина (СОHb) в крови, соответствующие неблагоприятным воздействиям монооксида углерода на здоровье

<i>Эффект</i>	<i>СОHb^{a)} (%)</i>	<i>Уровень воздействия^{b)} (ppm)</i>
Эндогенное производство	<0,5	0
Типичный уровень у некурящих	0,5-1,5	1-8
Повышенный риск аритмий у пациентов с ИБС и обострений астмы (эпидемиологические исследования)	0,3-2 ^b	0.5-10 ^b
Нарушение слухового восприятия у крыс	2-4 ^b	12-25 ^b
Усиление ишемии миокарда и увеличение сердечной аритмии у пациентов с ИБС	2.4-6	14-40
Снижение физической нагрузки у здоровых взрослых	5-8	30-50
Нейроповеденческие изменения, включая зрительные, слуховые сенсорные (снижение зрительного, слухового восприятия и сенсомоторной работоспособности) и когнитивные (увеличение времени обучения, снижение концентрации внимания) эффекты. Изменения биоэлектрической активности мозга	5-20	30-160
Острые и отсроченные неврологические нарушения (головная боль, головокружение, сонливость, слабость, тошнота, рвота, спутанность сознания, дезориентация, раздражительность, нарушения зрения, судороги и кома) и патологические изменения (поражение базальных ганглиев)	20-60	160-1,000
Высокий риск смерти	> 50	> 600
Примечания: а) Указанное значение, если иное не обозначено как прогнозируемое. б) Прогнозируемый по модели Coburn-Forster-Kane (CFK), при скорости производства эндогенного монооксида углерода 0.006 мл СО/кг массы тела [4].		

Современные токсикологические и эпидемиологические исследования сосредоточены на изучении воздействия на здоровье человека прежде всего низких уровней СО, не приводящих к развитию клинической картины острого отравления. Результаты подобных исследований показывают (табл.3), что

сердце и сердечно-сосудистая система, мозг и развивающаяся нервная система особенно чувствительны к воздействию СО; лица, страдающие сердечно-сосудистыми и/или респираторными заболеваниями, являются наиболее уязвимым контингентом при воздействии монооксида углерода [4].

Основные органы-мишени СО при низкоуровневых воздействиях.

Сердечно-сосудистая система. Сердечно-сосудистые эффекты при низкоуровневых воздействиях СО оценивались в контролируемых клинических исследованиях на людях, эпидемиологических исследованиях и в эксперименте на различных животных (обезьяны, собаки, крысы и кролики). В целом, эти исследования предоставляют убедительные доказательства неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов в связи с воздействием СО на уровнях, продуцирующих СОHb крови $\geq 2,4\%$ (табл. 3).

При самых низких уровнях воздействия неблагоприятные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись у лиц с имеющейся патологией сердечно-сосудистой системы, в частности, ишемической болезнью сердца (ИБС). Средние концентрации СО в атмосферном воздухе, инициирующие приступы сердечно-сосудистой патологии, варьировали от 0,5 до 10 ppm с максимальными значениями в диапазоне от 2 до 50 ppm, что соответствовало установившимся уровням СОHb в крови: $<2\%$ для среднего значения и $<10\%$ для максимума [4].

Неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты воздействия СО в опытах на животных исследовались в более широком диапазоне доз и экспозиций. Эти исследования предоставляют дополнительные доказательства развития неблагоприятных сердечно-сосудистых последствий воздействия СО, включая компенсаторные изменения в гемодинамике, гипертрофию сердца, аритмию и, возможно, атеросклероз [29-30].

На основании совокупных результатов клинико-эпидемиологических и экспериментальных исследований, концентрация СОHb в крови $2,4\%$ определена как самый низкий уровень воздействия (LOAEL от англ. *Lowest*

Observed Adverse Effect Level - самая низкая доза вещества, при которой наблюдается неблагоприятное воздействие на здоровье людей или животных) монооксида углерода, при котором у лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, возможны обострения.

Преобразованная (с использованием модели CFK) величина LOAEL по критерию СОНб в эквивалентную концентрацию непрерывного воздействия СО, для человека составляет приблизительно 14 ppm [4].

Центральная нервная система. Основываясь на обширной клинической базе проявлений острых отравлений СО, общепринято считать, что психо-неврологическая симптоматика соответствуют уровням воздействия, приводящим к концентрациям СОНб в крови $\geq 20\%$. Ряд клинических исследований свидетельствуют, что СО может вызывать неблагоприятные эффекты со стороны нервной системы (включая когнитивные, поведенческие и сенсорные) и при уровнях СОНб $< 20\%$ [4].

Общий консенсус в отношении зависимости доза-эффект для нервной системы при низкодозовом воздействии СО (уровень СОНб в крови между 5 и 20%) не достигнут [29-30]. Во многом это связано с тем, что интерпретация результатов большинства из клинических исследований осложнена недочетами в организации исследования. Кроме того, эффекты низкоуровневого воздействия СО на неврологические функции и поведение не рассматривались в эпидемиологических исследованиях.

Концентрации СОНб в крови, равные 5% и 20%, определяются как LOAEL для неблагоприятных неврологических проявлений. Преобразованные (с использованием модели CFK) эти величины LOAEL по критерию СОНб в эквивалентную концентрацию непрерывного воздействия СО, составляет для человека соответственно 32 ppm (СОНб = 5%) и 160 ppm (СОНб = 20%) [4].

Гестационное и перинатальное развитие плода. Эпидемиологические исследования по выявлению возможных связей между воздействием низкоуровневых концентраций СО в атмосферном воздухе и различными

исходами развития (включая преждевременные роды, врожденные аномалии и нарушения развития, а также смерть новорожденных и младенцев), в совокупности не дают убедительных доказательств прямого влияния СО на развитие плода [4].

Самые низкие значения LOAEL для эффектов перинатального развития были получены в исследованиях, оценивающих влияние СО на развивающуюся систему слухового анализатора (т.е. LOAEL 12–25 ppm). Поскольку другие показатели развития в этом диапазоне низких концентраций СО не оценивались, невозможно однозначно полагать, является ли развивающаяся слуховая система более чувствительной к воздействию СО, чем другие системы.

Основываясь на совокупности результатов клинико-экспериментальных исследований, концентрация материнского СО в 12 ppm идентифицирована как LOAEL для неблагоприятного развития нервной системы у крыс. Преобразованный (с использованием модели CFK) в эквивалентный уровень СОНb крови, этот LOAEL прогнозируется на уровне 1,8% при 16-и дневном воздействии (22 часа/сутки). Прогнозируемая эквивалентная концентрация непрерывного воздействия СО составляет для человека 1,82 % (~10 ppm) [4].

Респираторные и гематологические эффекты.

Несмотря на то, что сердечно-легочная недостаточность является конечной точкой фатального отравления СО, немногочисленные результаты контролируемых клинических исследований на здоровых людях свидетельствуют, что дыхательная система не является основным органом-мишенью для монооксида углерода [4].

В многочисленных эпидемиологических исследованиях изучалось воздействие относительно низких концентраций СО, типичных для условий окружающей среды периода исследования. Средние концентрации СО атмосферного воздуха в этих исследованиях варьировали от 0.3 до 10 ppm, при самых высоких значениях на уровне ≤ 30 ppm. В некоторых из них

анализировалось состояние здоровья лиц, в анамнезе у которых значились заболевания легких (астма, хроническая обструктивная болезнь легких и пр.) и которые рассматривались в качестве потенциально более восприимчивых к факторам, влияющим на функцию внешнего дыхания. В совокупности, эти исследования дали неоднозначные результаты: некоторые - выявили взаимосвязь между повышением концентрации СО в атмосферном воздухе и респираторными эффектами (например, обострение симптомов астмы, госпитализация в связи с развитием приступов астмы), и лишь в немногих исследованиях выявлены ассоциации, сохраняющиеся после учета воздействия других загрязнителей воздуха, которые также способствуют риску развития респираторных заболеваний.

Отсутствие убедительных доказательств связи между концентрацией СО в атмосферном воздухе при <30 ppm и функцией легких, полученных в эксперименте, согласуется с результатами клинико-эпидемиологических исследований [4].

Гематологические эффекты СО представляют собой компенсаторные реакции на гипоксию тканей, возникающую в результате связывания СО с гемоглобином. Для поддержания доставки кислорода к тканям в условиях гипоксии возникают компенсаторные гематологические реакции (увеличение количества эритроцитов, гематокрита, гемоглобина и пр.).

Исследования на животных показывают, что компенсаторные гематологические эффекты, (включая увеличение объема крови, гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов) наблюдались после воздействия СО в условиях острого и подострого отравления. Непрерывное воздействие на крыс 500 ppm СО (СОНб 40%) в течение 5–42 дней вызывали зависящее от продолжительности увеличение гематокрита, уровня гемоглобина в крови, количества эритроцитов. Наибольшее увеличение (приблизительно 45–55%) наблюдалось для гематокрита, уровня гемоглобина в крови и количества эритроцитов, причем увеличение достигало максимальных уровней после 30 и

42 дней воздействия. Точно так же концентрация Hb в крови увеличивалась на 70% у крыс, постоянно подвергавшихся воздействию 500 ppm CO (COHb приблизительно 12% через 42 дня) в течение до 42 дней, при этом наиболее быстрое увеличение происходило в течение первых 21 дней воздействия [4].

В эпидемиологических исследованиях рассматривались возможные связи между концентрацией CO в атмосферном воздухе и биомаркерами воспаления, клеточной адгезии и коагуляции: С-реактивным белком, сывороточным амилоидом А, количеством лейкоцитов, Е-селектином, фактором фон Виллебранда, молекулами клеточной адгезии (ICAM-1), фибриногеном, фактором свертывания крови (FVII), фрагментом протромбина 1+2, протромбиновым временем и активированным частично тромбопластиновым временем (АЧТВ). Показано, что воздействие CO коррелирует с измененным уровнем С-реактивного белка и плазменного фибриногена. Сообщалось также о снижении фактора свертывания крови VII, сывороточного альбумина и протромбинового времени. Однако, в настоящее время нельзя сделать определенного вывода о том, может ли воздействие низкодозового уровня CO окружающей среды влиять на маркеры воспаления или коагуляции в плазме [4].

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что накопленные к настоящему времени токсико-эпидемиологические данные не позволяют идентифицировать минимальные уровни риска для CO. Результаты эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований, которые идентифицируют самые низкие значения LOAEL, не идентифицируют NOAEL (от англ. No-Observed Adverse Effect Level - уровень, при котором не наблюдается неблагоприятного воздействия)

Эти LOAELs являются относительно низкими: COHb 2,4% для сердечно-сосудистых эффектов у людей и концентрации воздействия ≥ 12 ppm у крыс для эффектов перинотального развития. Преобразование их в эквитоксичные концентрации воздействия на человека дают соответствующие значения

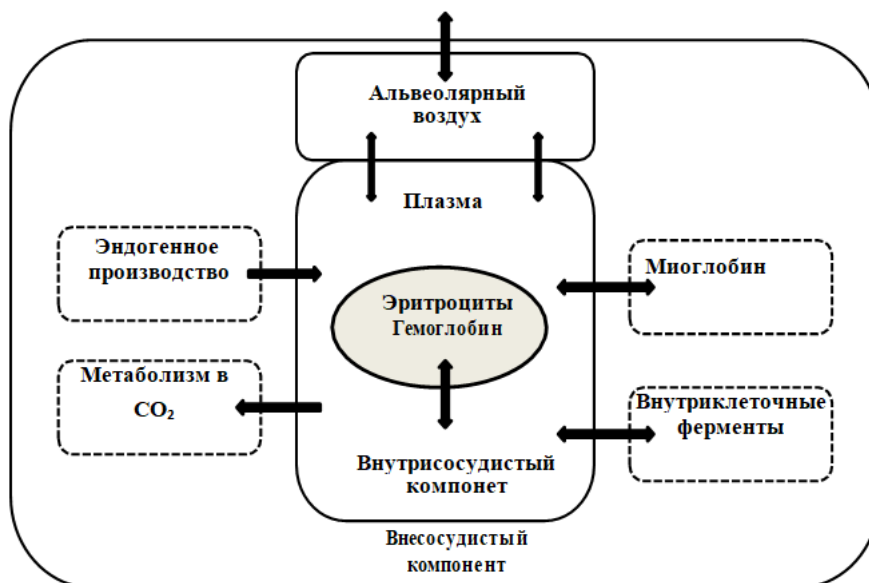
LOAEL 14 и 10 ppm. Применение факторов неопределенности к этим LOAELs приводит к тому, что прогнозируемые минимальные риски будут в 30–100 раз ниже соответствующих LOAELs (на уровне 0,1–0,5 ppm), что соответствует диапазону концентраций СО в окружающей среде [4].

3. Механизмы токсичности и патогенез отравлений монооксидом углерода при поступлении в токсичных концентрациях

Вдыхаемый с атмосферным воздухом монооксид 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 (рис.3.).

Связывание СО гемоглобином (Hb), с образованием COHb , способствует поддержанию относительно низких концентраций растворенного монооксида углерода в цитозоле эритроцитов и парциального градиента давления для обеспечения его переноса из альвеолярного воздуха в кровь. Диффузия СО в эритроциты и его связывание с Hb происходит достаточно быстро именно за счет градиента парциального давления СО в альвеолярном воздухе и альвеолярной капиллярной (артериальной) крови [31].

Присоединение СО к железу (Fe^{2+}) гемоглобина не сопровождается изменением его валентности, но при этом происходит перестройка молекулы Hb: изменяется характер связи железа с глобином и порфирином - связь из ионной переходит в ковалентную. Превращение Hb в COHb приводит к изменению спектральных характеристик крови, что легло в основу количественного его определения в крови.



**Рис. 3. Пути поглощения, распределения
и элиминации монооксида углерода**

Исследования, выполненные *J. Lilienthal* с сотрудниками (1946) в условиях различного парциального давления кислорода в воздухе, позволили авторам прийти к заключению, что скорость поглощения СО прямо пропорционально p_{CO} , обратно пропорциональна p_{O_2} , а максимальный уровень в крови определяется временем контакта с оксидом углерода. В этой связи для расчета интенсивности поглощения СО кровью была предложена простейшая формула:

$$\%COHb = (p_{CO} \cdot t \cdot МОД) \cdot 0,05, \text{ где:}$$

p_{CO} – парциальное давление СО в мм рт. ст., t – время экспозиции в минутах, МОД – минутный объем дыхания (в литрах).

Для практических целей были разработаны номограммы, позволяющие легко определять степень поглощения СО, зная его концентрацию во вдыхаемом воздухе и время экспозиции [32].

К факторам, контролирующим поглощение СО, относятся факторы, влияющие на доставку вдыхаемого воздуха к альвеолам легких, и факторы, влияющие на диффузионную способность СО («диффузионное давление» -

разница в напряжении оксида углерода в альвеолярном воздухе и крови легочной артерии», «диффузионная константа» - количество газа, проходящего в единицу времени в кровь при разнице давления СО в 1 мм между альвеолярным воздухом и кровью) в легких. В целом, факторы, повышающие альвеолярную вентиляцию, сердечный выброс и газодиффузионную способность легких, при сохранении соответствия перфузии альвеолярной вентиляции (т. е. пропорционального увеличения скорости альвеолярной вентиляции и сердечного выброса), как правило, увеличивают поглощение вдыхаемого монооксида углерода.

К факторам, способствующим увеличению поглощения СО, относятся: физические нагрузки; положение лежа на спине; возрастные особенности (с возрастом – поглощение снижается); повышенные концентрации Нb в крови и снижение pO_2 во вдыхаемом воздухе и/или крови и пр. [33].

Образование СОНb начинается уже в легочных капиллярах с периферии эритроцитов при минимальной концентрации СО в воздухе. По мере увеличения содержания СО во вдыхаемом воздухе, образование карбоксигемоглобина происходит не только в периферических, но и в центральных отделах эритроцитов.

Продолжающееся поглощение СО является результатом системных процессов элиминации, которые снижают концентрацию монооксида углерода в смешанной венозной крови, возвращающуюся в альвеолярные капилляры. При воздействии постоянной концентрации СО во вдыхаемом воздухе стационарное состояние, при котором чистое поглощение определяется, главным образом, метаболическим выведением СО, достигается в течение 200-500 минут (рис.4).

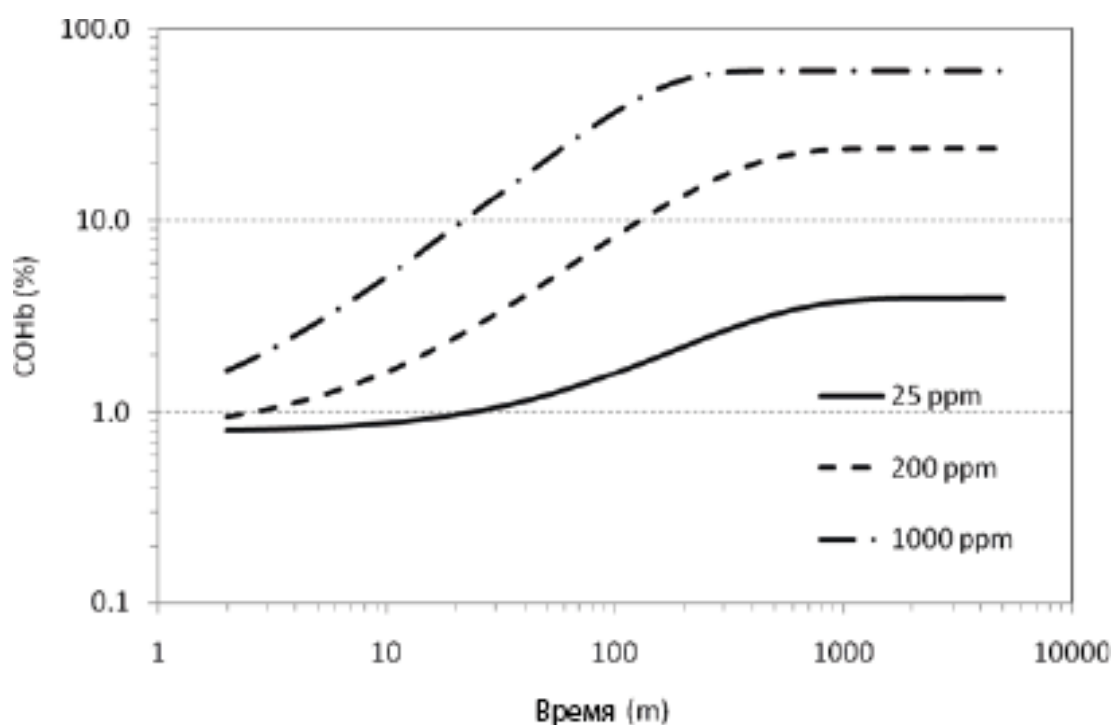


Рис. 4. Временной профиль карбоксигемоглобина крови (%) при гипотетическом непрерывном поступлении монооксида углерода в заданных концентрациях [34]

Распределение монооксида углерода в организме в значительной степени отражает связывание СО с многочисленными гемсодержащими протеидами (гемоглобином, миоглобином, цитохромами дыхательной цепи и пр.). При измерении общей концентрации СО в тканях, полученных при аутопсии человека, наиболее высокие концентрации выявлены в крови, селезенке, легких, почках и скелетных мышцах (табл.2.1), что согласуется с вкладом, который эти ткани вносят в общий уровень гемоглобина и миоглобина [34].

В норме у взрослого человека кровь содержит ~ 12 ммоль Нb с общей связывающей способностью ~ 48 ммоль СО, а мышцы ~ 8 ммоль миоглобина с общей связывающей способностью 8 ммоль СО при полном насыщении.

Таблица 4.

**Распределение монооксида углерода
в посмертных тканях человека [24]**

Условия	Жиров. ткань	Мозг	Скелетн. мускул.	Серде	Почки	Легкие	Селезенка	Кровь
Концентрация СО (pmol/100 g)								
Фон	2	3	15	31	23	57	79	165
Пожар	5	7	24	54	27	131	95	286
Огонь+СО	18	17	168	128	721	1097	2290	3623
СО (удушье)	25	72	265	527	+885	2694	3455	5196
Тканевая нагрузка СО (nmol)								
Фон	0,28	0,04	4,20	0,10	0,07	0,57	0,14	8,55
Пожар	0,70	0,10	6,72	0,18	0,08	1,31	0,17	14,81
Огонь+СО	2,52	0,24	47,04	0,42	2,22	10,97	4,12	187,67
СО удушье)	3,50	1,01	74,20	1,73	2,73	26,95	6,22	269,15
Содержание СО в тканях (в %) от общего количества								
Фон	2,0	0,3	30,1	0,7	0,5	4,1	1,0	61,3
Пожар	2,9	0,4	27,9	0,7	0,3	5,4	0,7	61,5
Огонь+СО	1,0	0,1	18,4	0,2	0,9	4,3	1,6	73,5
СО удушье)	0,9	0,3	19,2	0,4	0,7	7,0	1,6	69,8

Токсическое действие монооксида углерода (код Т58 по МКБ 10), как уже отмечалось, протекает с образованием карбоксигемоглобина. Это приводит к торможению процесса оксигенации гемоглобина, нарушению его кислородтранспортной функции, формированию гемической гипоксии и к последующему нарушению энергетического обмена в тканях (рис. 5).

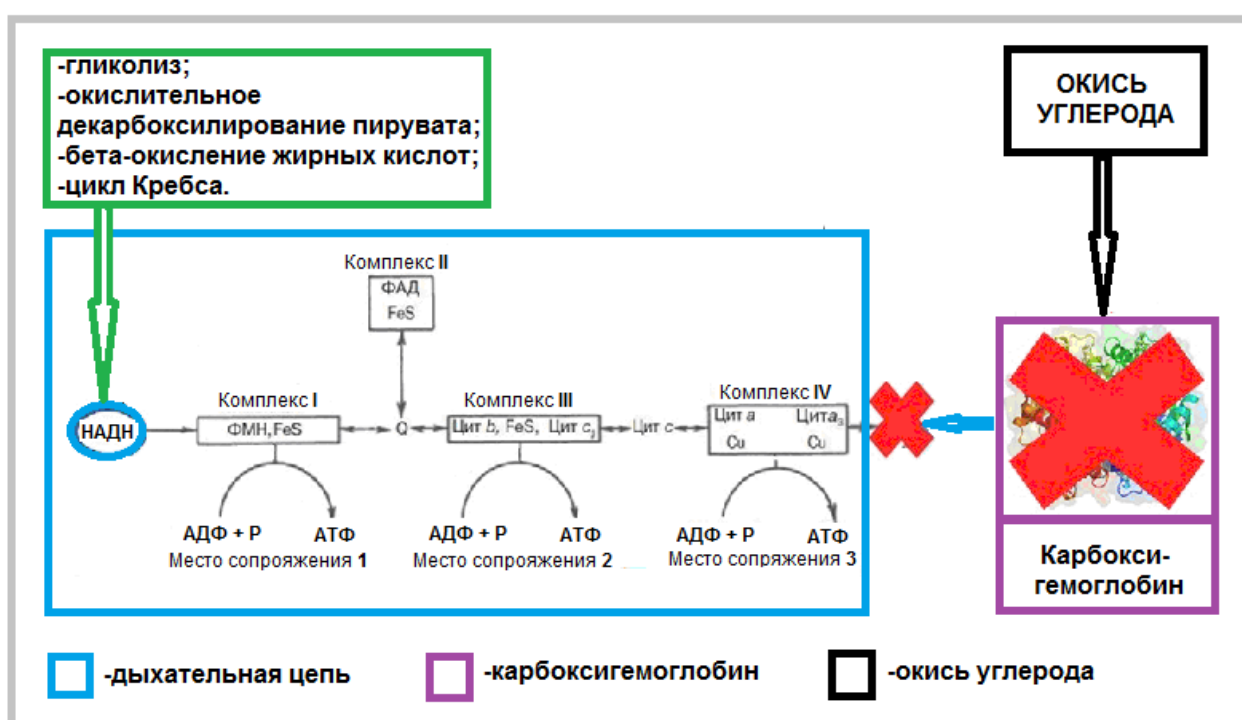
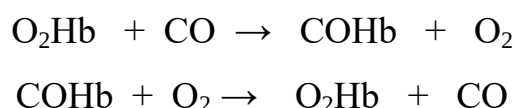


Рис.5. Угнетение энергетического обмена в организме при нарушении кислородтранспортной функции гемоглобина монооксидом углерода

Сродство СО к гемоглобину по разным авторам в 200-300 раз превышает таковое кислорода, поэтому даже при сравнительно небольшом ее содержании в воздухе образование СОНб при поступлении в организм отличается высокой интенсивностью. Быстрому его накоплению в крови способствует также то, что диссоциация СОНб происходит в 3600 раз медленнее, чем диссоциация оксигемоглобина [32].

Взаимодействие СО с оксигемоглобином выражается взаимно сопряженными реакциями:



Скорость этих реакций и образование СОНб определяется парциальным давлением СО и O_2 .

Чем выше концентрация СО в воздухе, тем быстрее достигается опасное для жизни содержание СОНб в крови, составляющее 50% и более по отношению ко всему гемоглобину (рис. 6.).

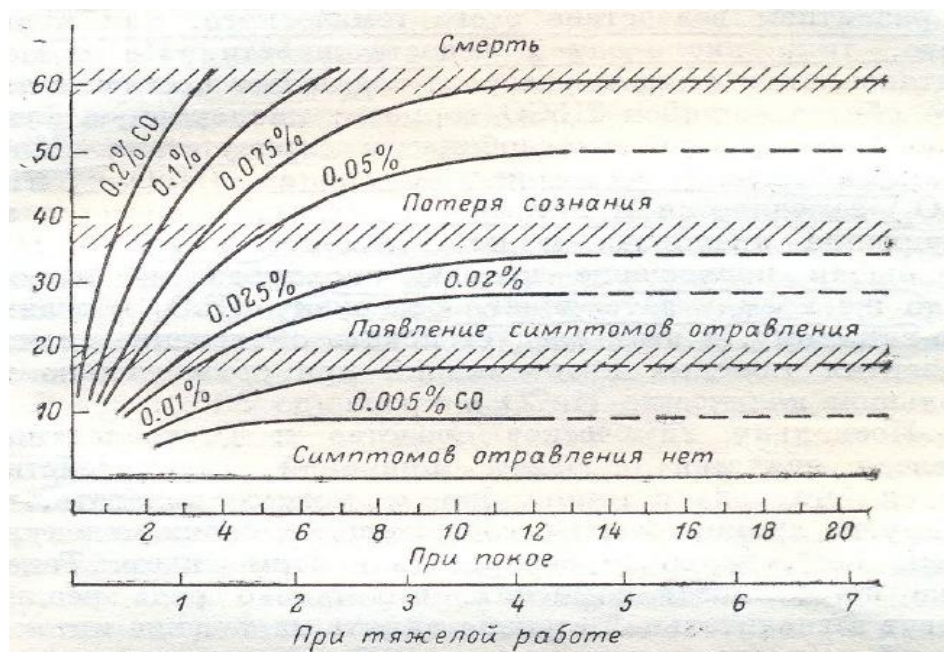


Рис.6. График токсичности окиси углерода [35]

Соотношение между количеством в крови СОНб и О₂Нб, с одной стороны, и концентрациями СО в определенном объеме крови и О₂ во вдыхаемом воздухе – с другой, принято оценивать с помощью константы Дугласа (или «коэффициента отравления»):

$$K = \frac{(\text{COHb}) * (\text{O}_2)}{(\text{O}_2\text{Hb}) * (\text{CO})}$$

По данным различных авторов величина константы Дугласа для крови человека колеблется от 204 до 279, то есть во столько раз скорость образования СОНб превосходит скорость образования О₂Нб [32].

Исходя из того, что конечная величина коэффициента отравления определяется соотношением во вдыхаемом воздухе О₂ и СО, конкурирующих за связывание с гемоглобином, но имеющих к нему разное сродство,

количество образующегося СОНЬ может быть определена по следующей формуле:

$$\text{СОНб} = \frac{100}{0,006518 \cdot VO_2 / V_{CO} + 1}, \text{ где } VO_2 \text{ и } V_{CO} - \text{содержание}$$

кислорода и оксида углерода (%) во вдыхаемом воздухе соответственно.

Так как быстрота перехода СО в кровь определяется величиной диффузионного давления, то гипотетическая кривая, отражающая насыщение крови монооксидом углерода при определенном содержании его в воздухе, имеет вид простой гиперболы: после крутого подъема, по мере насыщения крови СО (уменьшение диффузионного давления), она принимает все более пологий характер. Когда количество образовавшегося карбоксигемоглобина достигает максимальной величины, абсорбция СО прекращается и количество СОНЬ остается постоянным, если состав газовой смеси (O_2 , CO_2 , СО), взаимодействующий с кровью, не меняется.

Конечная величина коэффициента отравления, то есть максимальное количество образующегося в крови СОНЬ, определяется концентрацией СО в воздухе. Если эта концентрация мала, насыщение крови будет медленным, конечное количество СОНЬ будет низким и интоксикация не наступит. При высоких концентрациях СО в воздухе опасные для жизни количества СОНЬ достигаются быстро и выраженные симптомы отравления развиваются уже до достижения максимального (для этих концентраций) уровня карбоксигемоглобина.

Стабильность комплекса СОНЬ во многом определяется pCO_2 крови. При повышении парциального давления углекислоты в крови создаются условия для ускорения процесса диссоциации СОНЬ и более интенсивного его удаления из организма. Исходя из этого Декерт [36] предложил расчет коэффициента токсичности СО по следующей формуле:

$$K = \frac{\%CO_2 * \%CO * 500}{\%O_2}$$

Считается, что если $K \leq$, то опасность отравления СО практически исключена.

Гемоглобин обладает одинаковой способностью связывать кислород и СО: каждый грамм гемоглобина способен связывать 1,31-1,34 мл кислорода или такое же количество окиси углерода. Эта величина получила название «константы Гюффнера».

Кислородная емкость крови (т. е. максимальное общее количество кислорода, которое может быть перенесено кровью) находится в прямой зависимости от содержания гемоглобина: кислородная емкость крови = $[Hb] \times 1,34$ мл O_2 / 100 мл крови. У здоровых людей с содержанием гемоглобина 150 г/л кислородная емкость крови составляет 201 мл O_2 /л крови. Ключевым фактором, характеризующим количество кислорода, связанного с гемоглобином, является насыщение артериальной крови кислородом (сатурация, SaO_2). Оно выражает отношение между количеством кислорода, связанного с гемоглобином и кислородной емкостью крови:

$$SaO_2 = (HbO_2 / \text{кислородная емкость крови}) \times 100 \% [32].$$

Однако общее сродство (т. е. константа равновесия, K_{eq}) существенно выше для СО ($\approx 750 \mu M^{-1}$) по сравнению с O_2 ($\approx 3,2 \mu M^{-1}$). Отношение сродства СО/ O_2 (постоянная Холдейна) составляет приблизительно 234 [31]. Это означает, что необходимое парциальное давление кислорода примерно в 234 раза больше, чем pCO для достижения равновесия, в котором равные количества O_2 и СО связаны с Нб (т. е. $\%COHb = \%O_2Hb$). В результате при одинаковых парциальных давлениях двух газов ($pCO = pO_2$) связывание монооксида углерода будет происходить за счет связывания O_2 , и кислородо-транспортная функция крови будет нарушена.

Следует учитывать, что ассоциация СО с гемоглобином происходит в 10 раз медленнее, чем таковая с кислородом. А константа скорости диссоциации – на несколько порядков ниже, чем кислорода: скорость диссоциации СО из Нб ($k_d \approx 0,008 \text{ s}^{-1}$; $t_{1/2} \approx 87 \text{ с}$) медленнее, чем O_2 ($k_e \approx 20 \text{ s}^{-1}$, $t_{1/2} \approx 0,035 \text{ с}$). В результате обмен кислорода, связанного с Нб в крови с альвеолярным воздухом и тканями, гораздо эффективнее, чем СО.

Эти две характеристики (высокая аффинность и медленная диссоциация) способствуют относительно длительному времени удержания СО в крови после воздействия. Период полураспада CONb при вдыхании обычного воздуха - 320 мин; чистого кислорода под давлением 1 атм - 80 мин; под давлением 3 атм в барокамере - 23 мин).

Процесс связывания кислорода с четырьмя субъединицами Нб является кооперативным: скорость ассоциативной реакции (k_a) ускоряется при последовательном добавлении O_2 , увеличивая сродство (K_{eq}) гемоглобина к O_2 (значения для K_a , приведенные в табл. 5, относятся к состоянию полностью нагруженного Нб).

Таблица 5.

**Расчетные кинетические и равновесные параметры связывания
монооксида углерода и кислорода с гемоглобином и миоглобином [31].**

Лиганд	$K_a (\mu\text{M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1})$	$K_d (\text{s}^{-1})$	$K_{eq} (\mu\text{M}^{-1})$	М
Гемоглобин				
O_2	66	20	3,2	1
СО	6	0,008	750	234
Миоглобин				
Кислород	14	12	1.2	1
O_2	0,51	0,019	26,8	23
Примечание. K_a = константа скорости ассоциации; K_d = константа скорости диссоциации; K_{eq} = константа равновесия; М = постоянная Холдейна ($K_{eq} \text{ СО} / K_{eq} \text{ O}_2$)				

Этот процесс, получивший название «гем-гем-взаимодействие», отражается кривой диссоциации оксигемоглобина или сатурационной кривой (рис. 7).

Кривая диссоциации O_2Hb показывает, какая доля Hb в крови связана с O_2 при том или ином его парциальном давлении, а какая – диссоциирована, т.е. свободна от кислорода. При соединении или отдаче одной молекулы O_2 отмечаются функциональные изменения остальных субъединиц Hb в тетрамере. Такая её конфигурация, имеет определенный физиологический смысл, заключающийся в том, что оксигенация крови в легких сохраняется на высоком уровне даже при относительно низком альвеолярном pO_2 , а её деоксигенация существенно изменяется даже при небольшом изменении капиллярно-тканевого градиента pO_2 .

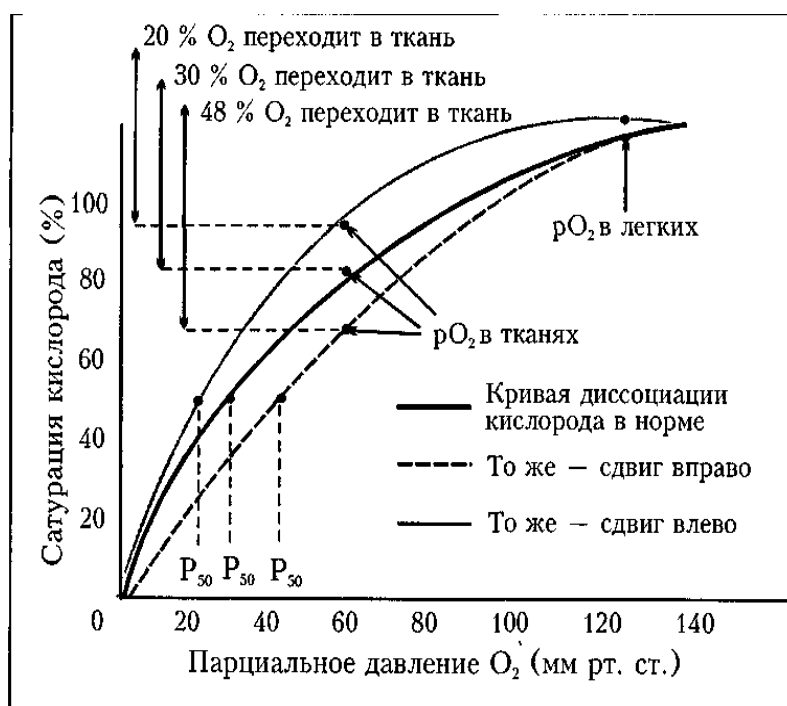


Рис.7. Кривая диссоциации оксигемоглобина

Плато кривой характерно для сатурированной O_2 (насыщенной) артериальной крови, а крутая нисходящая часть кривой – венозной, или десатурированной крови в тканях.

На кривой (рис. 7) выделяют 3 участка: от 0 до 10 мм рт. ст. - прямо пропорциональная зависимость, от 10 до 50 - насыщение очень быстрое, от 60 до 90 - насыщение почти не изменяется. При pO_2 в артериальной крови, равном 96 мм рт. ст., насыщение гемоглобина кислородом составляет 97%; а в венозной крови с pO_2 , равным 40 мм рт. ст., насыщение гемоглобина - 75%.

В настоящее время принято оценивать положение кривой диссоциации не по наклону кривой, а по расположению на ней двух точек. Первая соответствует 50%-ному насыщению гемоглобина кислородом - P_{50} - напряжение полунасыщения (точка разрядки по Кругу). В норме при $pH = 7,4$ и $t = 37^\circ C$, P_{50} артериальной крови 26 мм рт. ст. Вторая точка соответствует 95%-ному насыщению гемоглобина кислородом - P_{97} - точка зарядки. В норме P_{97} артериальной крови 70 мм рт. ст.

Кооперативное связывание O_2 с Hb выполняет важную физиологическую функцию. В условиях относительно высокого содержания pO_2 в артериальной крови, поступающей в легкие ($pO_2 = 100$ мм рт. ст.), кооперативное связывание способствует нагрузке O_2Hb : при последовательном связывании молекул O_2 ассоциативная скорость и аффинность увеличиваются, способствуя связыванию последующей молекулы кислорода. И наоборот, при более низком содержании pO_2 в венозной крови ($pO_2 \approx 20$ мм рт. ст.) кооперативное связывание способствует разгрузке кислорода для утилизации: диссоциация молекулы O_2 снижает сродство Hb к O_2 , способствуя диссоциации последующей молекулы O_2 .

Кривая диссоциации может занимать различное положение, характеризующееся смещением ее средней части вправо или влево (рис.7). Традиционно полагают, что сдвиг вправо сопровождается увеличением P_{50} и уменьшением сродства гемоглобина к кислороду, что повышает отдачу кровью кислорода тканям, а влево - сопровождается снижением

P_{50} и повышением сродства гемоглобина к O_2 , что затрудняет десатурацию крови в микроциркулярном русле.

Связывание СО с Нб также является кооперативным. Соединяясь с СО, гемоглобин не просто теряет способность переносить кислород – при этом изменяется и кооперативное взаимодействие гемов. Присоединение СО хотя бы к одной из субъединиц гема резко повышает сродство кислорода к железу гема. В результате процесс диссоциации O_2Hb в тканях резко затрудняется, т.е. остальные субъединицы гема молекулы гемоглобина теряет способность отдавать кислород (эффект Холдена). Данный эффект усиливается по мере развития интоксикации и понижении pCO_2 в крови и тканях, что, как уже отмечалось выше, описывается как эффект Бора.

Еще одним причинным фактором угнетения диссоциации карбоксигемоглобина под влиянием СО служит снижение уровня промежуточного метаболита 2,3-дифосфоглицерата, образующегося в процессе гликолиза. 2,3 -Дифосфоглицерат обладает способностью усиливать процесс диссоциации O_2Hb за счет вызываемых им конформационных изменений Нб, поэтому естественно, что дефицит 2,3-дифосфоглицерата косвенно тормозит высвобождение кислорода из O_2Hb [32].

Нарушение кооперативного «гем-гем-взаимодействия» правомерно рассматривать в качестве дополнительного механизма токсичности СО, усугубляющего гемическую гипоксию. С этим, в частности, связано то обстоятельство, что смерть при отравлении СО наступает, когда содержание $COHb$ не достигает 75 % (обычно при 60–65 %).

Совокупный результат токсического действия СО на гемоглобин заключается в том, что он не только исключает определенную часть гемоглобина из физиологического процесса транспорта кислорода, но и одновременно смещает кривую диссоциации оксигемоглобина влево, затрудняя отдачу кислорода еще достаточно «полноценным» O_2Hb или его отдельными

субъединицами, что приводит к гемической гипоксии (рис. 7).

Образование СОHb под влиянием СО не является единственным нарушением порфиринового обмена. При остром воздействии СО в концентрациях 40-600 мг/м³ растет содержание прото- и уропорфирина в эритроцитах, а также развивается копро- и уропорфирурия. В особо тяжелых случаях отмечается увеличение содержания порфобилиногена. Возможно возрастание уровня метгемоглобина и появление сульфгемоглобина в крови. Под влиянием СО также возрастает содержание ключевого продукта синтеза гемоглобина дельтааминолевулиновой кислоты в плазме и эритроцитах, что, свидетельствует об угнетении синтеза Hb под влиянием оксида углерода [37].

Монооксид углерода в организме беременной женщины, распределяясь по тканям, связывается и с фетальным гемоглобином, сродство к которому выше, чем к материнскому. При этом большое значение имеет и вызываемое HbCO смещение влево кривой диссоциации оксигемоглобина.

Относительное сродство монооксида углерода и кислорода (СО/О₂) для фетального Hb ~ на 20% ниже, чем для Hb взрослого [38].

Более высокое сродство связывания фетального Hb, а также относительно небольшие градиенты диффузии СО между материнской и фетальной кровью способствуют более медленной кинетике СОHb в фетальной крови по сравнению с материнской кровью. У плода уровень СОHb вначале повышается медленно, затем быстро растет, достигая уровня материнского, и продолжает увеличиваться еще в течение 24 часов, достигая плато только через 36-48 часов. В результате при постоянном воздействии СО в воздухе концентрация СОHb в крови плода будет отставать от материнских уровней и достигнет устойчивого состояния, которое ~ на 10-15% выше, чем у матери [38].

Аналогичным образом, после прекращения воздействия можно ожидать, что элиминация СО из крови плода будет отставать от таковой в крови матери.

Прогнозируемый период полураспада (на основе моделирования) составляет ~ 7,5 часа у плода, по сравнению примерно с 4 часами в материнской крови [39]. Это было экспериментально подтверждено в исследованиях, проведенных на беременных овцах [40].

Поэтому считается, что при отравлении СО плод страдает от более выраженной и продолжительной гипоксии тканей, чем организм матери.

При низких уровнях воздействия СО, как отмечалось выше, плод является наиболее уязвимым.

При взаимодействии СО с миоглобином образуется карбоксимиоглобин (COMb). Нарастание его концентрации в мышцах протекает параллельно росту этого деривата гемоглобина в крови. Соотношение COHb и COMb независимо от уровня воздействия СО составляет 0,52. При тяжелых отравлениях более 25% миоглобина может быть связано окисью углерода [32].

Сродство СО к миоглобину меньше, чем к гемоглобину. В то же время, сродство миоглобина к СО, по разным данным, в 25-50 раз больше, чем к кислороду. Это свойство обуславливает функцию миоглобина – депонирование кислорода в миоците и использование его только при значительном уменьшении $p\text{O}_2$ в мышце: даже при $p\text{O}_2$, равном 1-2 мм рт. ст., миоглобин остаётся связанным с кислородом на 50% (рис. 8).

Кривая диссоциации O_2 для миоглобина имеет вид простой. Это указывает на то, что миоглобин обратимо связывается с лигандом, и, что в отличие от гемоглобина не оказывают влияние никакие посторонние факторы. Процессы образования и распада оксимиоглобина находятся в равновесии, и это равновесие смещается влево или вправо в зависимости от того, добавляется или удаляется кислород из системы. Миоглобин связывает кислород, который в капиллярах тканей высвобождает гемоглобин, и сам миоглобин может освободить O_2 в ответ на возрастание потребностей в нём мышечной ткани и при интенсивном использовании O_2 в результате физической нагрузки.

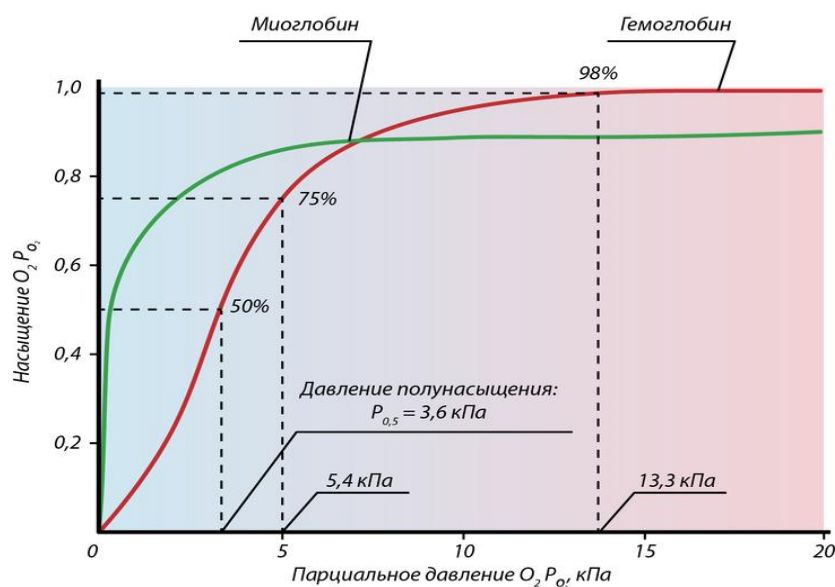


Рис. 8. Кривые диссоциации кислорода для миоглобина и гемоглобина в зависимости от парциального давления кислорода

Кривая диссоциации для гемоглобина имеет сигмоидную форму (S-образную). Это указывает на то, что протомеры гемоглобина работают кооперативно: чем больше O_2 отдают протомеры, тем легче идёт отщепление последующих молекул O_2 .

Гемоглобин имеет значительно более низкое сродство к O_2 ; полунасыщение гемоглобина O_2 наступает при более высоком pO_2 (около 26 мм рт. ст.). В капиллярах покоящихся мышц, где давление O_2 составляет около 40 мм рт. ст., большая часть кислорода возвращается в составе оксигемоглобина обратно в лёгкие. При физической работе давление O_2 в капиллярах мышц падает до 10-20 мм рт. ст. Именно в этой области (от 10 до 40 мм рт. ст.) располагается "крутая часть" S-образной кривой, где в наибольшей степени проявляется свойство кооперативной работы протомеров

Более высокое сродство к оксиду углерода приводит к преимущественному (над O_2) связыванию CO и вытеснению кислорода из миоглобина при одинаковых парциальных давлениях обоих газов (табл. 5.).

Сродство миоглобина ($K_{eq} \approx 27$) приводит к состоянию равновесия, при котором концентрации растворенного СО в мышцах очень низкие по сравнению с концентрациями СОМб. Скорость диссоциации СО из миоглобина ($k_d \approx 0,019 \text{ s}^{-1}$; $t_{1/2} \approx 36 \text{ с}$) медленнее, чем O_2 ($k_e \approx 12 \text{ s}^{-1}$; $t_{1/2} \approx 0,06$). Высокая аффинность и медленная диссоциация (табл. 5) способствуют относительно длительному времени удержания СО в мышцах после воздействия.

Образование СОМб отрицательно сказывается на функциональном состоянии миокарда и скелетной мускулатуры в связи с нарушением обеспечения работающих мышц кислородом. Этим объясняется развитие у пораженных типичного для отравления угарным газом симптома выраженной мышечной слабости. Образование СОМб объясняет и другой типичный симптом острого отравления СО: розовое окрашивание кожных покровов.

Связывание СО с гемсодержащими протеидами (и, прежде всего, гемоглобином и миоглобином) оказывает глубокое влияние на распределение и элиминацию монооксида углерода. За счет этих процессов существенно снижается концентрация растворенного СО в крови и тканях и увеличивает время элиминации монооксида углерода. Распределение растворенного СО из сосудистой сети происходит в соответствии с изменяющимися градиентами диффузии монооксида углерода, создаваемыми за счет его связывания с гем-белками во внесосудистых тканях (например, мышцах, селезенке), а также удалением СО из внесосудистых тканей путем окислительного метаболизма.

Значительная часть СО (от 15 до 50%) взаимодействует кроме гемоглобина с другими железосодержащими и медь-содержащими биологически активными системами организма: цитохромоксидазой – цитохромом a_3 , цитохромом Р- 450, цитохромом с, каталазой, пероксидазой, тирозиназой, нейроглобином, растворимой гуанилатциклазой, нитрооксидсинтазой и пр. Диссоциация образующихся соединений очень медленная (от 48 до 72 часов), в результате блокируется тканевое дыхание, нарушаются окислительные процессы в митохондриях, развивается тканевая

гипоксия [3-4]. После прекращения вдыхания СО 60–70% токсиканта выделяется из организма в течение одного часа. За 4 часа удаляется до 96% адсорбированного организмом количества монооксида углерода. В клинических условиях, независимо от тяжести отравления, находящийся в крови СО полностью выводится из организма в течение 12 ч после прекращения контакта с ядом [41].

Экскретируется СО в основном через дыхательные пути.

В ничтожном количестве (0,007 мл/ч) СО выделяется через кожу; несколько больше - через желудочно-кишечный тракт и почки. С мочой СО выводится в виде комплексного соединения с железом [42]. Важнейшими факторами, влияющими на процесс элиминации СО из организма, являются, как уже отмечалось, рСО и рО₂ во вдыхаемом воздухе, величина вентиляции, состояние аэрогематического барьера и интенсивность кровообращения.

Первичные процессы элиминации включают диффузионный перенос СО во внесосудистые ткани и его связывание с внутриклеточными гем-белками, а также окисление митохондриальной цитохромоксидазой в СО₂ [43].

Скорости элиминации монооксида углерода у людей, которые испытали игаляционное воздействие СО, были оценены на основе кинетического анализа динамики содержания %СОНб в крови. Снижение СОНб в крови после прекращения вдыхания СО проявляется как минимум в двух кинетических фазах. Быстрая фаза отражает комбинацию выдоха СО с более медленным распределением монооксида углерода в крови в тканях, которое продолжается после прекращения воздействия [25,44].

У людей, подвергшихся воздействию 2% оксида углерода в течение 1–3 минут (пик СОНб% = 30–40), значения периодов полувыведения составляли 5.7 ± 1.5 и 103 ± 20.5 минут для быстрой и медленной фаз соответственно. При воздействии 500 ppm СО в течение 5–10 часов (пик %СОНб = 34–37) скорость быстрой фазы увеличивалась соответственно до: 21.5 ± 2.1 и 118 ± 11.2 минуты соответственно [44].

Клинические исследования, проведенные на здоровых людях, подвергшихся воздействию СО, показали, что период полувыведения монооксида углерода увеличивается с возрастом (от 2 до 20 лет) и примерно на 6% больше у мужчин по сравнению с женщинами. Гендерный эффект может быть связан с относительными различиями в размерах тела и/или мышечной массы [4].

Развитие гипоксического состояния при отравлении СО обусловлено суммарным эффектом различных видов гипоксий: гипоксической (в результате понижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, развития некардиогенного отека легких и центральных нарушений дыхания); гемической (в результате образования карбоксигемоглобина); циркуляторной (вследствие гемодинамических нарушений), и тканевой (инактивация ферментов тканевого дыхания) гипоксии.

Сопряженным с гипоксией, патогенетическим механизмом клеточной токсичности СО является оксидативный стресс с образованием активных форм кислорода и активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран [45-47]. Развитие оксидативного стресса в структурах ЦНС, индуцируемое воздействием СО, обусловлено как гиперпродукцией активных форм кислорода, так и снижением активности ферментативной системы антирадикальной защиты.

Показано, что уровень восстановленного глутатиона, активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы значительно снижены после интоксикации СО, причём эти изменения сохранялись в течение 21 сут после окончания интоксикации [48].

Существенный вклад в развитие оксидативного стресса, индуцируемого СО, вносят ксантиноксиредуктазы и железо. При интоксикации СО отмечается десятикратное увеличение содержания железа в цитозоле клеток головного мозга, что связано с активацией гемоксигеназы [47]. Железо катализирует реакцию взаимодействия супероксид аниона с перекисью водорода, в

результате чего образуется высокореактивный гидроксильный радикал, приводящий к развитию оксидативного стресса. Другой механизм развития индуцируемого монооксидом углерода ПОЛ связан с восстановлением ксантиноксидазой кислорода до супероксида, спонтанно дисмутирующего в пероксид водорода [4].

Эти события способствуют развитию эксайтотоксичности и активации митохондриального пути апоптоза, приводящего к запуску проапоптотических сигналов в клетке посредством эффекторных и исполнительных каспаз [46]. Так, после воздействия СО, в клетках коры головного мозга выявлены ультраструктурные повреждения, характеризующиеся, с одной стороны, - наличием большого количества комков хроматина без ядер, повреждением органелл, наличием вакуолей, с другой, - наличием ядер неправильной формы с конденсированным хроматином и относительно интактными органеллами. Эти морфологические изменения, характерные для некроза и апоптоза соответственно, фиксировались на 3, 7 (максимум) и 21 сутки после воздействия монооксида углерода [49].

Методом проточной цитометрии установлено, что при тяжёлой интоксикации СО уже с первых суток фиксируются признаки апоптоза в клетках коры больших полушарий головного мозга и гиппокампа, достигая максимума на 3 сут интоксикации. Через 28 сут после воздействия СО количество апоптотических клеток снижается, возможно, за счет их лизиса [50].

Запуск программируемой гибели нейронов возможен и за счет аутофагии. [Вересов В.Г., 2008].

Одним из маркеров аутофагии является белок беклин-1, экспрессируемый геном, индуцирующим аутофагию. В нейронах гиппокампа лабораторных животных, подвергшихся воздействию СО, отмечалось увеличение беклин-1-позитивных клеток на 3 и 7 сут после интоксикации [47].

Процессы апоптоза и аутофагии в структурах ЦНС лабораторных животных достигают максимума к концу первой недели от начала воздействия СО и сохраняются до 3-4 недель [47,50].

Продукты апоптотического разрушения нейронов активируют нейтрофилы, которые в свою очередь высвобождают миелопероксидазу (МПО), которая депонируется в эндотелии сосудов, вызывая повреждение тканей [51].

Миелопероксидаза может высвобождаться из нейтрофилов и посредством NO – опосредованных механизмов. Так, СО, воздействуя на тромбоциты, вызывает высвобождение из них NO, который, в свою очередь, взаимодействует с супероксидом, приводя к агрегации тромбоцитов и нейтрофилов, ускоряя дегрануляцию последних [4].

Показано, что у пациентов, подвергшихся воздействию даже низких концентраций СО, наблюдается увеличение активности внутрисосудистых нейтрофилов и увеличение содержания МПО [10], которая катализирует реакцию между нитритом и перекисью водорода с формированием пероксинитрита, приводя к развитию ПОЛ.

В результате процессов перекисидации липидов в тканях образуется малоновый диальдегид, содержание которого в коре головного мозга крыс через 6 час после острого воздействия СО увеличивается в 2 раза; возвращение к исходной концентрации происходит через 7 сут после воздействия [4]. Малоновый диальдегид, взаимодействуя с аминокислотными остатками основного белка миелина, изменяет их заряд и пространственную структуру. То есть выступает как антиген для иммунной системы организма.

Биохимические и иммунологические исследования подтверждают данное положение. После воздействия СО в концентрации 1000 ppm при 40 минутной экспозиции и в концентрации 2000 ppm в течение 20 мин, в тканях головного мозга крыс отмечалось увеличение аддуктов малонового диальдегида и основного белка миелина. Так, через 90 мин. и через 5 сут. после отравления СО содержание основного белка миелина по сравнению с контрольной группой

было снижено в 5 раз, а через 7 сут. после воздействия – в 2 раза. Восстановление происходило только на 14 сут. после окончания воздействия [53].

Эндогенный СО, как уже отмечалось выше (гл.1), взаимодействует с растворимой гуанилатциклазой, ионными каналами, нитрооксидсинтетазой. Данные взаимодействия в физиологических условиях регулируют различные функции организма, однако при увеличении концентрации СО за счет экзогенного воздействия, происходит дисрегуляция сигнальных путей, что усугубляет расстройство обмена веществ и физиологических функций организма [3].

Так, в частности, связывание СО с железом гема растворимой гуанилатциклазы сопровождается изменением конформации фермента, лежащей в основе его активации [54]. Активированная растворимая гуанилатциклаза катализирует превращение циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) из гуанозинтрифосфата. В свою очередь, цГМФ активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу G, которая фосфорилирует регуляторные белки-мишени в клетках и тем самым модулирует их функциональную активность. Активированная протеинкиназа G способствует выведению кальция из цитоплазмы и блокированию механизмов рецептор-зависимого его поступления в цитоплазму клеток, что приводит к снижению содержания внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках стенок сосудов [55]. В результате этого происходит вазодилатация и увеличение мозгового кровообращения, что может привести к отёку головного мозга, клинически проявляющимся при отравлении СО когнитивными нарушениями и потерей сознания. После первичной компенсаторной гиперперфузии отмечается локальная гипоперфузия в коре головного мозга и базальных ганлиях, играющая важную роль в развитии отдалённых неврологических нарушений [56].

Восстановление функций ЦНС после острого отравления СО может лимитироваться действием ингибиторов факторов роста нейронов: ингибиторов роста нейритов - *neurite outgrowth inhibitor Nogo* (Nogo белков) и миелин-ассоциированных гликопротеинов - *myelin-associated glycoproteins* (MAG). Рецепторами Nogo-белков и MAG являются Ngr-рецепторы, активация которых приводит к ингибированию регенерации повреждённых структур ЦНС [57-58]. Методом двойного иммунофлюоресцентного исследования было продемонстрировано, что тяжёлая интоксикация СО приводит к увеличению содержания Nogo- белков, MAG и Ngr-рецепторов в структурах головного мозга. Небольшие количества MAG -позитивных клеток фиксируются в гиппокампе и коре больших полушарий головного мозга уже на 1 сут после воздействия монооксида углерода. В дальнейшем их количество увеличивается в течении 3 - 7 сут и сохраняется до четырех недель. Количество Nogo-позитивных и Ngr-позитивных клеток постепенно увеличивается в течение первой недели после начала воздействия. Экспрессия Nogo-белков отмечена во всех структурах ЦНС, а Ngr-рецепторов - в основном в нейронах коры больших полушарий и гиппокампа. Так как MAG и Nogo являются ингибиторами факторов роста аксонов, то увеличение их экспрессии после тяжёлой интоксикации СО может быть причиной развития отдалённой энцефалопатии [50].

Таким образом, СО способен инициировать опосредованное поражение прежде всего структур ЦНС в раннем и отдалённом периоде поражения вследствие торможения биоэнергетических процессов в митохондриях, активации процессов программируемой клеточной гибели, угнетения антирадикальной защиты клетки и запуска оксидативного стресса, воздействия на систему вторичной клеточной сигнализации и др. [59-60]. Эти механизмы патологического действия могут объяснить вариабельность симптомов, развивающихся при отравлении монооксидом углерода.

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что острая интоксикация СО сопровождается одновременным нарушением множественных биохимических путей и активизацией каскадов повреждения клетки. Образование карбоксигемоглобина и нарушение кислородтранспортной функции крови является инициирующим событием, влекущим за собой митохондриальную дисфункцию, сопровождающуюся интенсивным окислительным стрессом, биоэнергетической недостаточностью и эксайтотоксичностью.

Соотношение специфических и неспецифических механизмов патогенеза позволяет дифференцировать инициацию патологического процесса, как прямое следствие воздействия СО на первичные клеточные мишени, коими являются Fe^{2+} -содержащие гемопротеины, и формирование типовых патологических процессов в результате эндогенезации патологического процесса (рис. 9).

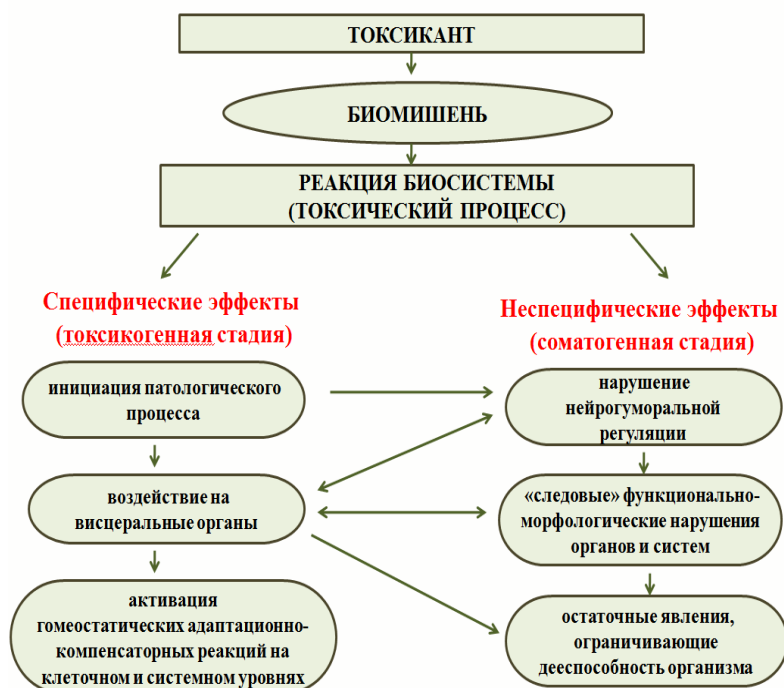


Рис.9. Соотношение специфических и неспецифических эффектов при воздействии экзогенного монооксида углерода

При быстрой форме отравления пораженные гибнут, как правило, в токсикогенной стадии острого отравления, вследствие реализации нервно-рефлекторных механизмов, обусловленных реакцией сосудодигательного и дыхательного центра продолговатого мозга на остро развивающийся метаболический криз. Данная ситуация характерна при воздействии смертельных доз СО, вызывающих экстремальные сдвиги гомеостаза, несовместимые с жизнью.

Существенные отклонения отдельных сторон гомеостаза, сопровождающиеся развёрнутой картиной интоксикации, характерны при воздействии токсических доз монооксида углерода. В этом случае развивается замедленная формы течения острого отравления, при которой первичные пусковые биохимические механизмы токсичности инициируют развитие, так называемых «постгипоксических дисбалансов гомеостаза», включающих растянутую во времени цепочку нарастающих нарушений метаболических → оксидативных → медиаторных → цитокиновых → некробиотических [61].

Ключевое значение в патогенезе интоксикации имеют следующие процессы:

- учащение дыхания и гипервентиляция легких за счет возбуждения дыхательного центра под влиянием артериальной гипоксемии; рефлекторное перераспределение крови от периферии к внутренним органам с запустеванием периферических сосудов и переполнением полых вен;

- замедление кровотока и застойные явления во внутренних органах;

- увеличение проницаемости сосудистой стенки;

- нарушение свертываемости крови (возникновение геморрагий, тромбозов, эмболии пр.);

- рефлекторное усиление деятельности сердца (тахикардия, увеличение минутного объема сердца, ускорение кровотока) в начале интоксикации, сменяющееся затем ее угнетением, с последующим острым расширением

сердца, увеличением остаточного объема крови, ретроградным застоем в крупных венах большого и малого круга кровообращения;

-развитием гипокании (газовый аоколоз) за счет усиления легочной вентиляции и ускоренной диффузии CO_2 из кровяного русла, что ведет к дальнейшему уменьшению снабжения тканей кислородом;

-терминальное угнетение дыхательного и сосудо-двигательного центров;

-существенные сдвиги кислотно-основного состояния (газовый алкалоз, сменяющийся негазовым ацидозом);

-тяжелые нарушения всех видов обмена веществ.

Обусловленная развивающейся гипоксией, с одновременным нарушением множественных биохимических путей и активизаций каскадов повреждения клетки, острая реакция на воздействие СО включает преимущественно общетоксический спектр клинических проявлений прежде всего со стороны ЦНС, так как первичные биохимические механизмы токсичности СО обуславливают развитие типовых ответных реакций на дефицит энергообеспечения.

Патогенетические механизмы хронической интоксикации СО включают как образование карбоксигемоглобина на уровне 5-7% (ведущий механизм), так и многочисленные нарушения обмена железа, снижение потребления кислорода, блокаду использования аденозинтрифосфата, повышение активности ложной холинэстеразы и др. [32]. Поэтому в клинике хронической интоксикации СО сочетаются признаки хронической кислородной недостаточности и повреждения тканевых железосодержащих биохимических структур с неспецифическими реакциями на действие этого химического фактора малой интенсивности.

При этом на первый план выступают неспецифические сдвиги: гипертрофия надпочечников, уменьшение в них аскорбиновой кислоты; снижение общей иммунобиологической реактивности; нарушение углеводного обмена, обусловленное изменением функции коры надпочечников. Снижается

уровень потребления кислорода, повышается уровень фосфолипидов в миокарде, печени, почках; развивается ожирение внутренних органов; увеличивается уровень негемоглобинового железа плазмы крови, выделение с мочей δ -аминолевулиновой кислоты, копропорфирина, уропорфирина [62].

При хронических формах отравления СО одним из ведущих звеньев патогенеза является устойчивый рост избыточных уровней цитозольного Ca^{2+} , активирующего критические мембранные, цитоплазматические и нейротрансмиттерные события, приводящие как к дисфункции нейронов (и, в конечном итоге, - их гибели), так и дисбалансу нейромедиаторных систем ЦНС. Ca^{2+} - зависимые эндонуклеазы, фосфолипазы, киназы и протеазы, индуцирующие морфологические и геномные повреждения в нейронах, влекут за собой гибель клетки, опосредуемую апоптическим или некротическим путем. При этом селективная уязвимость различных областей ЦНС к токсическому действию СО обусловлена запуском специфических патобиохимических путей, обусловленных особенностями нейромедиаторных взаимодействий в тех или иных структурах мозга.

Характер хронизации патологических процессов при СО-индуцированной патологии во многом определяется генетическими особенностями межнейромедиаторных взаимодействий ЦНС, состоянием системы саногенеза, характером питания и другими факторами.

Индивидуальные различия в чувствительности организма человека к СО зависят от длительности экспозиции, температуры внешней среды, степени физической нагрузки в момент воздействия токсиканта и пр. При физической нагрузке признаки отравления появляются после пребывания в атмосфере, содержащей 0,01 объемных процентов СО.

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

Дети более чувствительны к СО, чем взрослые, и отравление у них развивается быстрее и протекает тяжелее. Предполагается, что это связано с

более высоким уровнем кислородного обмена. Первые симптомы отравления у детей могут появиться при меньшем (в среднем, на 10%) уровне СОНб, чем у взрослых. В то же время, дети более устойчивы к токсическому действию яда, чем взрослые. У детей значительно реже обнаруживаются отсроченные осложнения отравления.

4. Клинические проявления при отравлении монооксидом углерода

Монооксид углерода относится к группе аварийно-опасных химических веществ (АОХВ), вызывая тяжелое отравление посредством многочисленных гипоксических механизмов, ведущих к повреждению мозга, миокарда и других жизненно важных органов. Эти повреждения приводят к гибели пострадавших на месте происшествия или через некоторое время, а также к развитию отсроченных осложнений. Последствия перенесенного отравления часто приводят к потере трудоспособности и инвалидизации пострадавших.

Монооксид углерода является причиной острых отравлений во время стихийных бедствий (лесных пожаров, извержения вулкана и т.п.), а также одним из основных поражающих факторов при пожарах в горящих, задымленных зданиях и помещениях, в вагонах транспорта, в лифтах, самолетах и т.п. При этом нередки случаи групповых и массовых отравлений. Так, например, в 1982 г. в одном из отрогов Гиндукуша вблизи афганского селения Саланг, в тоннеле длиной более 2 км, из-за неисправности одной из машин, остановились две встречные автоколонны. Двигатели оставались включенными. В течение первых 5-10 мин у 80 человек возникла апopleксическая форма отравления окисью углерода. В результате пожара в ночном клубе «Хромая лошадь» (г. Пермь), произошедшего в декабре 2009 г. пострадало 234 человека, из них 156 человек погибло вследствие отравления продуктами горения.

Отравления СО, как правило, являются следствием несчастных случаев в быту, на производстве и, в значительной части случаев - результатом суицидальных действий. Острые профессиональные отравления СО, имевшие широкое распространение в прошлом веке (на их долю приходилось до 30% всех случаев острых интоксикаций СО), в настоящее время встречаются намного реже и вызваны прежде всего нахождением в зоне пожаров и вдыханием выхлопных газов.

Отравление в результате токсического действия СО является одной из наиболее распространенных и тяжелых форм химической патологии, а среди причин ингаляционных отравлений эта патология занимает первое место в мире по частоте встречаемости.

Актуальность смертельных отравлений СО признается во всем мире.

Отравление СО является одной из основных причин заболеваемости и смертности от отравления в США: ежегодно погибает около 500 человек (прежде всего в результате суицида и отравлений на пожарах), а число случаев отравлений превышает 15 000. По оценкам Центра по контролю и профилактике заболеваний (*Centers for Disease Control and Prevention*) в США ежегодно происходит в среднем до 50 посещений отделений неотложной помощи в связи с несмертельным, непреднамеренным и не связанным с пожарами воздействием СО. Примерно 73% этих воздействий происходило в жилых помещениях, 13% - на рабочих местах, а остальные - в других или неизвестных условиях. Почти 70% случаев были диагностированы как отравление СО. По данным Американской ассоциации клинических токсикологов, наибольшее среднесуточное число смертельных случаев отравлений СО отмечается в январе - декабре; наименьшее - в июле - августе.

В Великобритании ежегодно около 50 человек погибают в результате интоксикации СО при ежегодной констатации 1000 -1100 отравлений монооксидом углерода.

Во Франции отравления СО стабильно занимают первое место среди причин смерти от острых отравлений (более 20% от общего числа летальных исходов, связанных с экзотоксикозами). В связи с этим с 2008 г. введена специальная система регистрации пострадавших с еженедельным анализом ситуации, позволившая регистрировать до тысячи пострадавших в год, из которых до ~ 25% госпитализируется [4,63].

В Российской Федерации отравления вследствие токсического действия окиси углерода (Т58) составляют по данным отчетов центров отравлений от 2,1 % до 4,4 % от общего числа госпитализированных больных с острыми отравлениями. При этом в структуре причин смертности от острых отравлений СО занимает второе место. По обобщенным данным бюро судмедэкспертизы на протяжении последнего десятилетия в России удельный вес смертельных отравлений окисью углерода составил до 25,2% всех случаев смерти от острых химических отравлений. По различным территориям эта цифра колеблется от 11,0 % до 58,8 %

При отравлении СО смерть наступает преимущественно на месте происшествия: по данным Бюро судебно-медицинской экспертизы Департамента здравоохранения г. Москвы только от 0,9% до 1,6% смертельных исходов при данной патологии имеет место в стационарах. Больничная летальность от отравлений СО колеблется в диапазоне 3,2 % и 4,5 % [64].

Высокие концентрации СО в задымленные смогом дни могут оказать неблагоприятное воздействие на людей с хроническими, в первую очередь, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во время Лондонского смога погибло около 12000 человек, у 100000 - обострились заболевания органов дыхания. В июле - августе 2010 г из-за природной аномалии (жара 35-39 °С, отсутствие дождей) Москву заволочло дымом, который распространялся в радиусе 100 км. По данным «Мосэкомониторинга», концентрации СО были превышены в

6,6 раза, взвешенных веществ - в 2,2 раза, концентрация углеводов составляла 6,2 мг/м³.

Клинические проявления острой интоксикации монооксидом углерода.

В организм СО поступает ингаляционным путём. Тяжесть отравления зависит как от его концентрации во вдыхаемом воздухе и экспозиции, так и от рО₂ во вдыхаемом воздухе, интенсивности дыхания и кровообращения, диффузионной способности лёгких, возраста и прочих факторов.

Как и при любой другой гипоксии, клиническая симптоматика поражения СО неспецифична и полиморфна. Поскольку наиболее чувствительными к недостатку кислорода органами и системами являются ЦНС и сердечно-сосудистая система, симптоматика острого отравления характеризуется, прежде всего, угнетением функций головного мозга и кардио-респираторной депрессией (рис.10, табл.6).



Рис. 10. Динамика формирования клинической картины отравления монооксидом углерода

Таблица 6.

Частота основных симптомов острого отравления монооксидом углерода

Симптомы	Больные, %
Головная боль	91%
Головокружение	77%
Слабость	53%
Тошнота	47%
Затруднение концентрации внимания	43%
Диспное	40%
Зрительные нарушения	25%
Боль в груди	6%
Нарушения сознания	6%
Боль в животе	5%
Судороги	5%

Общепринято выделять типичную, асфиктическую, и нетипичные формы отравления - синкопальную, эйфорическую, апоплексическую, из которых последняя отличается молниеносным течением.

По степени тяжести течения типичную форму острых отравлений СО дифференцируют на легкую, среднюю и тяжелую степень (табл. 7).

В соответствии с одной из первых классификаций острых отравлений Н.Н. Савицкого (1938) легкие отравления протекают без потери сознания (возможно лишь кратковременное обморочное состояние); отравления средней степени тяжести сопровождаются более или менее продолжительной потерей сознания либо значительными провалами в памяти; при тяжелых отравлениях - отмечается длительная потеря сознания [67].

В клинической практике тяжесть поражения СО принято оценивать в зависимости от содержания СОНЬ в крови, несмотря на то, что явной корреляции между уровнем карбоксигемоглобина крови и степенью тяжести отравления от ингаляционной дозы СО, а также исходом отравления не выявлено.

Таблица 7.

Семиотика острого поражения монооксидом углерода по степени тяжести
[36, 65-66]

Степень тяжести поражения		
Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
головная боль	спутанность сознания	сердцебиение
тошнота	обмороки	аритмия
рвота	боль в груди	гипотензия
головокружение	одышка	ишемия миокарда
нечеткость зрения	слабость	остановка сердечной деятельности
одышка	атаксия	остановка дыхания
тахикардия	тахикардия	некардиогенный отек легких
шум в ушах	тахипное	судороги
кашель	рабдомиолиз	кома

При отравлениях легкой степени тяжести - состояние ближе к удовлетворительному, жалобы на головную боль, тошноту или рвоту. Сознание сохранено, преобладают общемозговые расстройства, незначительно учащены пульс и дыхание.

Состояние средней тяжести характеризуется кратковременной потерей сознания, общемозговыми и психическими расстройствами; появляются стволово-мозжечковые, пирамидные и экстрапирамидные симптомы. Развивается выраженная мышечная слабость. Нарушается координация движений, появляется шаткая походка. Отмечаются сонливость и безразличие к окружающей обстановке. Одышка усиливается, пульс учащается, артериальное давление после кратковременного подъема снижается, возможен коллапс. Слизистые оболочки и кожа приобретают розовую окраску. Могут развиваться фибриллярные подергивания мышц лица. Возможно повышение температуры

тела. Возможны трофические расстройства. Содержание карбоксигемоглобина до 50%. После прекращения поступления токсиканта в организм все эти явления постепенно проходят.

При тяжелых отравлениях оксидом углерода выделяют три периода (стадии) течения поражения.

В начальном периоде появляется интенсивная головная боль с характерной локализацией (лоб, виски), иногда опоясывающего, сжимающего характера (симптом «обруча»). Одновременно возникают «биения» в височных и сонных артериях, головокружение, шум в ушах, возможны нарушения зрения (появление «тумана» перед глазами). Отмечается одышка, сердцебиение, иногда умеренная артериальная гипертензия. Нарастают общее недомогание и мышечная слабость, особенно в ногах. Походка становится шаткой. Даже небольшие мышечные усилия могут привести к резкому головокружению, а иногда и к кратковременной потере сознания. Пораженные могут испытывать общее беспокойство, страх. Нередко появляется эйфория. Возможна тошнота, рвота. Большое значение в ранней стадии отравления имеет расстройство психики (см. Эйфорическая форма отравления).

Если пострадавший не будет удален из зараженной атмосферы, то развивается вторая стадия интоксикации, характеризующаяся стойкой потерей сознания, хотя возможны и периоды просветления.

Второй период характеризуется значительной (вплоть до адинамии) мышечной слабостью, нарастающими нарушениями сознания (апатия, сопор), появлением миофибрилляций, клонических, а затем и тонических судорог.

Эту стадию некоторые авторы обозначают как стадию угнетения центральной нервной системы, другие – как стадию моторных нарушений [36].

Артериальное давление падает, Кожа приобретает красновато-цианотический оттенок. Температура тела повышена. Зрачки расширены, на свет не реагируют.

После выноса пострадавшего из зараженной атмосферы судороги постепенно прекращаются, восстанавливается функция дыхания и кровообращение. Сознание возвращается значительно позже, иногда даже через несколько часов-суток после прекращения воздействия монооксида углерода.

Длительность бессознательного периода определяется в первую очередь объемом и глубиной биохимических и функциональных нарушений в ЦНС, которые возникают уже в начальном периоде воздействия СО, и во многом определяют спектр и выраженность неврологических нарушений в отдаленном периоде после перенесенной интоксикации

В третьем периоде развивается коматозное состояние. Тетанические сокращения мышц сменяются их полным расслаблением, рефлексы утрачиваются. Наблюдаются выраженная депрессия гемодинамики, параличи, непроизвольное отхождение мочи и кала. Гипертермия. Возникают трофические поражения (инфильтраты, пузыри, геморрагические высыпания и др.). Патологическое дыхание типа Чейна -Стокса. Пульс нитевидный. Коллапс. Увеличивается количество гемоглобина и эритроцитов. Отмечаются гипергликемия, гиперазотемия, метаболический ацидоз. Этот период интоксикации может продолжаться от нескольких часов до нескольких суток и чаще заканчивается смертью от паралича дыхательного центра. При благоприятном течении отравления выздоровление затягивается на многие недели и не бывает полным. В течение первых 4 дней часто развивается пневмония; в остром периоде нередко встречается и такое осложнение, как отек мозга. Наиболее тяжелые осложнения: амнезия, психозы, нарушения зрения, слуха, обоняния, вкуса, стойкие поражения спинного мозга и периферической нервной системы.

При действии СО в очень высоких концентрациях (десятки миллиграммов на литр воздуха) на фоне пониженного парциального давления кислорода (до 17%), при выполнении физической нагрузки, сопровождающейся

усиленным газообменом, развивается *молниеносная (или апopleксическая) форма* отравления.

Данная форма отравления описана Ю.В.Друговым (1959). Им же описана и синкопальная форма отравления СО, при которой на первый план выступают симптомы поражения сердечно-сосудистой системы с последующим развитием коллапса [цит. по 36].

Подобные сценарии возможны, прежде всего, при отравлениях в замкнутых пространствах. Пораженные быстро теряют сознание; возможны кратковременные судороги и рефлекторная остановка дыхания (реже-сердечной деятельности), за которыми наступает смерть. Неблагоприятен прогноз и в случаях, когда коматозное состояние затягивается на срок более 2 суток.

Синкопальная форма может наблюдаться более чем в 10% случаев тяжелых отравлений. Она характеризуется быстрым развитием глубокого шока и острой сердечно-сосудистой недостаточности («белая асфиксия»), ранним наступлением смерти. В основе патогенеза этой формы отравления лежит быстрое падение уровня СО₂ в крови и тканях. Пониженное содержание и образование диоксида углерода приводит к торможению дыхательного и сосудодвигательного центров и снижению периферического венозного тонуса.

Эйфорическая форма отмечается в тех случаях тяжелых отравлений СО, когда в начальном периоде происходит относительно медленное нарастание гипоксемии, что удлиняет период возбуждения. Клинические проявления характеризуются развитием своеобразной эйфории (речевого и двигательного возбуждения с нарушением ориентации во времени и пространстве) с последующей потерей сознания, нарушениями дыхания и сердечной деятельности.

Н.Н.Савицкий рассматривал данную форму поражения как психотические проявления кислородного голодания и так описывал это состояние «Пострадавший перестает сознавать опасность положения,

продолжает совершать свою работу, причем это может нередко сопровождаться целым рядом нелепых и нецелесообразных поступков при сохранении полной уверенности в правильности своих действий... После прекращения дальнейшего воздействия СО у пораженного отмечаются своеобразные провалы памяти» [67].

Иногда наблюдается двухфазное течение острого отравления: после начальных симптомов интоксикации наступает 2 -3-х недельный «скрытый» период, а затем состояние внезапно ухудшается и появляется выраженная психотическая симптоматика. Прогноз в таких случаях неблагоприятен.

Многими авторами делались попытки установить динамическую зависимость между основными клиническими проявлениями острого отравления СО и количеством СОНб в крови. Значительный интерес представляют самонаблюдения *Haldane* (1927), регистрировавшим свои ощущения при вдыхании СО и одновременно измерявшим содержание карбоксигемоглобина в крови. Широкое признание получили работы *Gettler, Freimuth* (1943), в которых приводятся сравнительные данные о смертности при отравлении СО и содержанием СОНб в крови, *W.Henderson, H.Haggard* (1943), выявившими усредненную зависимость между клиническими проявлениями интоксикации и степенью насыщения крови СО, а также представления о роли концентрации СО во вдыхаемом воздухе и времени пребывания в зараженной атмосфере для оценки количества образующегося в крови СОНб, сформированные *K. Sayers, Y. W. Jones* (1924). Кроме того, ряд исследователей вообще, как уже отмечалось выше отрицают наличие параллелизма между содержанием СОНб крови и клинической симптоматикой [цит. по 32, 36, 67, 68, 69].

Известны случаи, когда тяжелая форма отравления развивается уже при 20% СОНб и, наоборот, при 60% СОНб встречаются легкие формы отравления [37]. Соответственно смертельный исход угрожает пораженному, если содержание СОНб в крови достигает 60-80%, в то же время и при СОНб 30-40%

отмечаются смертельные исходы (табл. 8-9). Во многом это объясняется достаточно большой индивидуальной чувствительностью к СО, которую связывают с генетическим фактором.

Таблица 8.

**Проявления интоксикации окисью углерода при различных
концентрациях карбоксигемоглобина в крови [адаптировано по 68-70]**

Содержание СО в воздухе, %	НЬСО %	Симптомы отравления
0,007	1-10	Отсутствие симптоматики
0,02	10-20	Одышка при напряженной мышечной работе
0,05	20-30	Одышка при умеренной мышечной работе, слабая головная боль, тошнота, нарушение координации движений, гриппоподобный синдром
0,10	30	Головная боль, легкая утомляемость, раздражительность, расстройство суждений
0,15–0,20	40–50	Головная боль, спутанность сознания, коллапс, обмороки, сильная мышечная слабость. Возможна кома
0,30–0,50	50–70	Кома, тахикардия, гипотония, судороги, сильное угнетение дыхания; при более продолжительном действии и отсутствии помощи наступает смерть
0,80	80	Быстрая смерть

Так как скорость образования карбоксигемоглобина в начальном периоде отравления прямо пропорциональна концентрации СО во вдыхаемом воздухе, высокие концентрации СО в окружающей среде могут вызывать летальный исход в течение нескольких минут [табл. 8-9].

Таблица 9.

**Зависимость смертности людей при отравлении монооксидом углерода
от содержания карбоксигемоглобин в крови (по Gettler Freimuth, 1943)**

[цит. 32]

СОНЬ, %	Смертность, %	СОНЬ, %	Смертность, %
30-40	4,5	60-70	28,6
40-50	4,5	70	48,5
50-60	14,5	80	48,5

Нарушения со стороны нервной системы. Нервная система является наиболее чувствительной к токсическому действию монооксида углерода.

Повреждению нервной системы при острых отравлениях СО посвящено большое количество клинических и пато - анатомофизиологических работ, выполненных как в нашей стране, так и за рубежом.

Эта литература включает в себя многочисленные клинические разборы случаев отравлений СО, результаты тематических исследований механизмов нейротоксичности и клинических особенностей повреждения нервной системы при отравлениях монооксидом углерода, анализ клинико-эпидемиологических и экспериментальных исследований на различных моделях животных (собаки, грызуны, приматы) нейроповеденческих эффектов, индуцируемых СО в различных диапазонах воздействия [4, 28-30, 32, 37, 46, 60, 71-73].

Клинические проявления со стороны ЦНС характеризуются исключительным полиморфизмом. При тяжелых отравлениях отмечается диффузное поражение головного мозга, отек, демиелизация белого вещества. При низкоуровневом воздействии (СОНб <20%) – сенсорные, когнитивные и поведенческие расстройства (см. гл. 1).

Поражения нервной системы в начальных стадиях отравления СО характеризуются преобладанием психосенсорных нарушений; при уровне СОНб $38,00 \pm 1,82\%$ развивается угнетение сознания до сопора. Стволово-мозжечковые расстройства проявляются в виде миоза ($37,33 \pm 5,36\%$ СОНб), плавающих движений глазных яблок ($45,07 \pm 1,11\%$ СОНб) и анизокорией ($45,34 \pm 1,17\%$ СОНб). Уже на ранней стадии выявляют нарушения координации движений – атаксию ($29,71 \pm 1,52\%$ СОНб) а при крайне тяжелых формах интоксикации - тонические судороги ($68,22 \pm 1,74\%$ СОНб). Пирамидные расстройства проявлялись в мышечном гипертонусе ($47,33 \pm 7,31\%$ СОНб), повышении и расширении зон сухожильных рефлексов и появлении симптомов Бабинского и Оппенгейма. Более чем у 50% пострадавших, перенесших тяжелую интоксикацию на фоне

карбоксигемоглобинемии, по выходе из комы фиксировались грубые нейропсихические нарушения, характерные для органического психоза: ретроградная амнезия ($56,50 \pm 11,5\%$ СОНб), дезориентация в месте и времени, мания преследования и галлюцинации [73].

Вслед за острыми проявлениями в течение 1–4 недели после воздействия СО у 68% пациентов могут развиваться нервно-психические нарушения в виде неуместной эйфория, когнитивных и личностных изменений, психоза [4].

Проявления клинической картины отравлений СО свидетельствует о неоднозначной резистентности различных отделов нервной системы к действию токсической гемоглобинемии и возрастает в следующей последовательности: торможение коры и ретикулярной формации → угнетение стволовых образований мозга. То есть, наиболее «древний» в филогенетическом отношении ствол мозга устойчивее к карбоксигемоглобинемии и гипоксии, чем более «молодая» кора больших полушарий.

Токсикогенная стадия острого отравления СО характеризуется психосенсорными (головная боль в височной и лобной областях, часто опоясывающая характера, головокружение, тошнота, рвота, шум в ушах, мерцание в глазах; может возникать чувство страха и жажда) и психическими расстройствами (состояние, сходное с опьянением, резкое возбуждение или оглушенность, маниакальное беспокойство, делириозное расстройство сознания, зрительно-слуховые галлюцинации, агрессивные эмоции).

Неврологические расстройства проявляются шаткостью походки, нарушением координации движений. Снижается ощущение боли. В дальнейшем, при сохранении сознания, нарастает оцепенелость, слабость и безучастность, сонливость. В типичных случаях пострадавший теряет сознание. В зависимости от скорости нарастания концентрации СО во вдыхаемом воздухе возможно быстрое (апоплексическое) или постепенное развитие комы. Коматозное состояние протекает с повышением мышечного тонуса и

расширением зон сухожильных рефлексов, появлением симптомов Бабинского и Оппенгейма или с гипотонией мышц и с костно-сухожильной арефлексией. Нередко гипертония мышц конечностей сочетается с гипотонией мышц шеи.

Возможно появление преходящей очаговой неврологической симптоматики. Зрачки сужены или расширены (часто миоз чередуется с мидриазом), преходящая анизокория. Иногда наблюдаются тонические судороги, спонтанные миофибрилляции, эпилептиформные судороги, хореические гиперкинезы. Отмечается центральная гипертермия, как признак токсического отека мозга. Гипергидроз. Проявления токсической энцефалопатии. При ишемическом повреждении ЦНС выявляются признаки инфаркта мозга. Выявляются отек зрительного нерва и кровоизлияния в сетчатку глаза.

Сомато-вегетативные расстройства на токсигенной стадии отравления характеризуются повышением температуры тела до 38-40°C, развитием тахикардии и артериальной гипертензии, покраснением и жжением кожи лица.

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

К отдаленным последствиям поражения ЦНС окисью углерода относятся: ослабление памяти, продолжительные головные боли и головокружения, повторяющиеся обмороки, поздние психозы, явления экстрапирамидной недостаточности, паркинсонизма. В молодом возрасте - хореоидные гиперкинезы, в пожилом - депрессия, деменция, амнезия.

Механизмы отсроченных побочных эффектов со стороны нервной системы, вызванных СО, окончательно не установлены. Прямые клеточные эффекты СО (например, истощение АТФ, окислительный стресс, нейроиммунные реакции) и постишемическое реперфузионное повреждение тканей мозга лежат, по-видимому, в основе нейротоксичности монооксида углерода. Гипоксия тканей, вторичная по отношению к образованию СОНб, является, скорее всего, способствующим фактором, особенно в связи с высоким уровнем СОНб (> 60%) в крови [4].

У больных, перенесших тяжелое острое отравление СО, после светлого промежутка в 2-40 сут могут возникнуть отсроченные психоневрологические нарушения, проявляющиеся псевдоистероидными состояниями, амнезией, деменцией, психозом, апатией, мутизмом, апраксией, агнозией, паркинсонизмом, хореей, параличами, корковой слепотой, полинейропатией, явлениями эпилепсии, нарушением тазовых функций. Эти осложнения чаще развиваются у больных старше 30 лет [71, 74].

Отравление может усиливать латентно протекающие психические заболевания [60,73].

Взаимосвязь между исходной тяжестью неврологической симптоматики и вероятностью развития отсроченных психоневрологических нарушений не установлена. Так, в частности, когортный анализ 256 пациентов с отравлением СО показывает, что первоначальная тяжесть симптомов не коррелирует с отсроченными эффектами [76]. Однако, основываясь на обзоре имеющихся данных, другие авторы считают, что у пациентов с более выраженными начальными неврологическими расстройствами вероятность развития отсроченных нервно-психических расстройств выше [28].

Нарушения со стороны респираторной системы. Расстройство функции внешнего дыхания на токсикогенной стадии острого отравления СО характеризуется возрастанием легочной вентиляции, сменяющейся в дальнейшем редким дыханием, что обусловлено развивающейся гипокапнией.

Оксид углерода не относится к веществам, обладающим раздражающими свойствами, но способен вызывать значительные изменения в легких, фиксируемые на начальных этапах интоксикации. У пациентов через 8-15 часов после тяжелого отравления СО при рентгенологическом исследовании легких выявляются: эмфизема с усилением легочного рисунка; мелкоочаговые затемнения прикорневой локализации; диффузные крупноочаговые затемнения, по своему характеру близкие к токсическому отеку легких. Особенностью указанных проявлений является чрезвычайная скудность перкуторных и аускультативных данных по сравнению с выраженностью изменений, обнаруженных при рентгенологическом исследовании, что, по-видимому, объясняется преимущественной локализацией патологического процесса в интерстициальной ткани. Характерным является быстрое (через 2-3 дня) обратное развитие процесса [73].

Синдром раздражения дыхательных путей встречается преимущественно у пострадавших на пожаре.

В последние годы клиническая картина острых отравлений СО на пожарах характеризуется наличием термохимических поражений дыхательных путей, характеризующихся, наряду с воспалительными изменениями слизистой, появлением морфологических признаков респираторного дистресс-синдрома с последующим формированием осложнений соматогенной фазы в виде бронхитов, пневмоний, эмфизем, отека легких. Термохимическая травма при острых отравлениях СО усиливает проявления вегетативного дисбаланса со стороны нервной системы и приводит к выраженным изменениям сердечно-сосудистой системы (развитию кардиальной ишемии, острых расстройств ритма и проводимости сердца. В отдельных случаях эти нарушения заканчиваются инфарктом миокарда [77].

Клинически это выражается затруднением дыхания, першением в горле, чувством нехватки воздуха, осиплостью голоса. Отмечается также кашель с мокротой, содержащей копоть, гиперсаливация, бронхорея, инспираторная

одышка; в легких выслушиваются разнокалиберные хрипы. В коматозном состоянии наблюдаются центральные и смешанные формы нарушения дыхания. Картина отека легких может наблюдаться у 20-30 % больных в бессознательном состоянии. При вдыхании продуктов горения возможны ожоги трахеобронхиального дерева. На этом фоне часто развиваются вторичные пневмонии [77].

Соматогенная стадия: особенности клинических проявлений определяются характером нарушений дыхания, имевших место в токсикогенном периоде, и, как правило, клинически протекающих в форме воспалительных поражений органов дыхания (трахеобронхит, пневмония), в особенности при сочетании отравления СО с термоингаляционной травмой, полученной при пожаре.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. В токсикогенной стадии острого отравления СО отмечается гипертонический синдром с выраженной тахикардией, сменяющийся первичным токсикогенным коллапсом и экзотоксическим шоком. Прямое кардиотоксическое действие не характерно для СО, тем не менее, на ЭКГ, особенно при тяжелых отравлениях, регистрируются нарушения ритма и проводимости, признаки гипоксии миокарда и инфарктоподобные нарушения коронарного кровообращения. Указанные изменения обычно исчезают по мере улучшения состояния больных. В то же время возможна внезапная смерть от сердечно-сосудистой недостаточности.

Соматогенная стадия: может развиваться инфаркт миокарда после острого отравления, перенесенного даже без видимых последствий. Явления кардиодилатации (вторичная дилатационная кардиомиопатия), сердечной астмы, миокардита могут сохраняться в течение месяцев.

Накопленный клинический и экспериментальный материала свидетельствует, что в исходе токсической кардиомиопатии, индуцируемой СО, формируются процессы электрической нестабильности миокарда,

способствующие возникновению стойких фатальных нарушений ритма (желудочковые экстрасистолы, атривентрикулярные блокады, ишемические нарушения реполяризации), прогрессирующие поражения паренхимы сердца с исходом в мелкоочаговый диффузный кардиосклероз [75-79].

При тяжелом отравлении, особенно в случаях развития пневмонии или других соматических осложнений возможно развитие вторичного соматогенного коллапса [73].

Трофические расстройства. В первые минуты (реже – часы) отравления кожные покровы и видимые слизистые алого цвета, позднее становятся бледными и цианотичными. Наиболее характерными являются трофические поражения кожи и подлежащих мышечных тканей, часто сопровождающиеся нарушением функции почек. Трофические расстройства при отравлении СО развиваются очень быстро, в течение 2- 4 часов, что обусловлено суммарным эффектом различных видов гипоксии, лежащих в основе патогенеза отравления монооксидом углерода.

Типичной локализацией компрессионных повреждений являются места соприкосновения мягких тканей с твердой поверхностью, например: у водителей, сидящих в машине - это задняя группа мышц шеи на уровне подголовника сидения; у пострадавших, лежащих без сознания на полу или жесткой поверхности – мышцы спины, ягодиц и т.д.

Для соматогенной стадии характерны нейротрофические нарушения, приводящие к типичным поражениям кожи: появление фликтен, эритем (резко очерченных и часто симметричных), высыпаний по типу герпеса, некрозов. Образуются корки, некротические участки. Буллезно-язвенные дерматит с гиперемией участков кожи и отеком подкожных тканей, синдром позиционного сдавления.

В случае развития нефропатии 1-2 стадий или острой почечной недостаточности, обусловленной миоглобинурийным нефрозом,

рассматриваемое патологическое состояние определяется как миоренальный синдром.

Возможны ишемические невриты, протекающие по типу нейропатии, пареза (в особо тяжелом случае – паралича поврежденной конечности), а также развитие некротического дерматомиозита, приводящего к развитию пролежней [73].

Картина крови при остром отравлении монооксидом углерода. На высоте интоксикации СО компенсаторно увеличивается количество эритроцитов (до $5,5-6,5 \times 10^{12}/л$) за счет поступления их в кровь из депо в селезенке, а также, возможно, за счет прямого стимулирующего воздействия СО на выработку эритропоэтина. Эритроцитоз, как правило, явление временное. При этом истинная полицитемия иногда развивается сразу после отравления, либо как последствие, спустя месяцы. В ряде случаев развивается анемия типа Аддисона-Бирмера в сочетании с нейтропенией.

Со стороны белой крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз иногда до $2-25 \times 10^9/л$ со сдвигом влево на фоне лимфо- и эозинопении. При повторных отравлениях СО на фоне лимфоцитоза в крови появляются нормобласты, и повышается содержание ретикулоцитов.

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

Оксид углерода нарушает углеводный обмен, повышая уровень сахара в крови. Гипергликемия нарастает параллельно гипоксемии. Установлено, что эти изменения обусловлены нарушением центральной регуляции, что приводит к увеличению распада гликогена или к нарушению утилизации глюкозы. Увеличивается уровень лактата в крови при повышении $COHb$ до 30%. Нарушается белковый, липидный, азотистый обмены.

Со стороны липидного обмена прослежены стимуляция окисления свободных жирных кислот и снижение продукции триглицеридов. Нарушение азотистого обмена при острой интоксикации СО сводится в основном к усиленному накоплению азотистых шлаков в крови, а именно мочевины, что обусловлено нарушениями антитоксической функции печени.

Электролитный обмен проявляется дисбалансом содержания в крови и тканях кальция, магния и особенно калия и натрия. Последнее приводит к нарушению деятельности сердечной мышцы [37, 41, 73, 74, 79].

Исходы острых отравлений монооксидом углерода. Возможные исходы острых отравлений монооксидом углерода и частота их развития представлены в табл. 10.

Прогностически неблагоприятными факторами являются: длительное воздействие СО, коматозное состояние, длящееся более 48 часов, экзотоксический шок, отек легких, гипертермия центрального генеза, возраст старше 50 лет [81-82].

Таблица 10.

**Исходы острых отравлений монооксидом углерода
и частота их развития [80]**

Наименование исхода	Частота развития исхода
Выздоровление с полным восстановлением физиологических функций	60%
Прогрессирование	7%
Развитие ятрогенных осложнений	1%
Развитие нового заболевания, связанного с основным	20%
Летальный исход	12%

Клинические признаки опасной для жизни токсичности могут включать сердечную аритмию и ишемию миокарда, гипотензию и судороги [28]. Пациенты, которые были реанимированы после остановки сердца, вызванной воздействием СО, имеют очень низкий прогноз выживаемости [83].

Выше уже подчеркивалась значимость индивидуальной и ситуационной токсичности СО, во многом определяющих клинический полиморфизм острых отравлений.

Ниже представлены клинические примеры (по Ю.Зобину, 2011) типичных случаев одиночных и групповых бытовых отравлений СО, демонстрирующие различия в течении интоксикации и исходах острого отравления монооксидом углерода [41].

Клиническая ситуация 1. Р., 29 лет доставлен машиной скорой помощи в сопровождении жены, со слов которой установлено, что был обнаружен в бессознательном состоянии в гараже, лежащим около машины с работающим двигателем. Во время транспортировки в токсикологическое отделение на фоне ингаляции кислорода пришел в сознание, попытался говорить.

При осмотре: состояние средней тяжести, сознание спутанное, на вопросы отвечает односложно, неадекватен; о случившемся представления не имеет. Самостоятельно не передвигается. Кожные покровы бледные, озноб. Зрачки обычных размеров, равные, реакции на свет сохранены. Кашель с небольшим количеством светлой мокроты. Дыхание свободное, везикулярное, единичные рассеянные сухие хрипы. ЧДД 20 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. АД 120/90 мм рт.ст. ЧСС 100 в мин. В крови: карбоксигемоглобин 23 %, сахар 4,6 ммоль/л; проба на алкоголь отрицательна.

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

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

Клинические ситуации 2. В., 23 лет и И., 23 лет доставлены машиной скорой помощи в бессознательном состоянии, обнаружены соседями в гараже, сидящими в машине с заглохшим двигателем.

При осмотре В.: состояние тяжелое, сознание отсутствует, реакция на болевые раздражители снижена. Кожные покровы бледно-розовые. Зрачки $D>S$, реакции на свет снижены. Сухожильные рефлексы снижены. Дыхание шумное, клочущее, изо рта и носа кровянистые слизистые выделения. Над трахеей и крупными бронхами обилие влажных хрипов. Слева дыхание везикулярное, справа - везикулярное ослабленное. ЧДД 28 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. АД 130/70 мм рт.ст. Содержание карбоксигемоглобина 55%.

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

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

И. вышел из коматозного состояния через четыре, а В.- через 12 часов.

Оба абсолютно точно описали события, предшествовавшие несчастному случаю (поздно возвратились из поездки и уснули в машине).

При объективном исследовании у обоих сохранялась анизокория. У В. выявлялись признаки правостороннего гемипареза, а у И. - правостороннего монопареза. На задней поверхности шеи у обоих проявились участки гиперемии и уплотнения мышц.

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

Клиническая ситуация 3. Больной К., 38 лет, доставлен в токсикологическое отделение. Со слов врача скорой помощи был обнаружен соседями, лежащим на полу недалеко от печи. Во время транспортировки начал приходить в себя.

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

Клиническая ситуация 4. Б., 37 лет, в воскресенье утром доставлен из гаража, где был обнаружен в машине в бессознательном состоянии.

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

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

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

Клиническая ситуация 5. Д., 23 лет, доставлен из частного дома, где проживал с женой, снимая комнату у хозяйки. Был обнаружен соседями в бессознательном состоянии, лежащим в постели, рядом с трупом жены.

При осмотре: Состояние крайне тяжелое. Сознание отсутствует. Реакция на болевые раздражители отсутствует. Кожные покровы ярко-розовые, обычной влажности, лицо гиперемировано. Зрачки обычных размеров, реакции на свет сохранены, преходящая анизокория. Конъюнктивы гиперемированы. Тонус мышц сгибателей повышен, ригидности затылочных мышц нет. Из рта белые пенистые выделения. Дыхание периодическое, kloкочущее. Тоны сердца ритмичные, глухие. ЧСС 130 в мин. АД 170/100 мм рт.ст. Живот мягкий, печень, селезенка не пальпируется. Катетером выведено около 800,0 мочи. В области правой лопатки участок гиперемии кожи и уплотнения мышц.

После выхода из коматозного состояния сообщил, что домой вернулись с женой около 16 часов. О дальнейших событиях ничего не помнит. (Через несколько лет в то же отделение с отравлением поступила хозяйка дома,

которая разъяснила, что в тот вечер, когда угорели ее постояльцы, она, уходя из дома, по оплошности слишком рано закрыла заслонку печи).

В последующем у пациента отмечалось улучшение общего состояния. После выписки получил по месту учебы академический отпуск на год. Смог ли продолжить обучение неизвестно.

Клиническая ситуация 6. О., 19 лет, доставлен машиной скорой медицинской помощи без сопровождающих. Матерью был обнаружен в гараже, в машине с работающим двигателем, без сознания и признаков дыхания. Рядом найдена предсмертная записка. Вынесен на свежий воздух, проведено искусственное дыхание, после чего транспортирован в ближайшее лечебное учреждение, где был введен кордиамин, после чего начало восстанавливаться сознание.

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

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

В течение следующих суток в сознании, дезориентирован в месте и времени. Не помнит обстоятельств происшедшего. Объективно: Зрачки равные, прямая и содружественная живая реакции на свет. Носогубные складки симметричные. Сухожильные рефлексы рук и ног симметричные. Патологических рефлексов нет. В позе Ромберга пошатывается.

Пальценосовую пробу выполняет уверенно. Продолжено введение цитофлавина по 10,0 в 5 % р-ре глюкозы.

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

На четвертые сутки, по распоряжению заведующего отделением, лечение прекращено, выписан домой, где, по сообщению отца, вечер провел спокойно, адекватно, ночью спал. Утром стал неадекватен, агрессивен. Вызвана психоневрологическая бригада скорой медицинской помощи. Госпитализирован в психоневрологический стационар, где находился на лечении около месяца.

Клиническая ситуация 7. В отделение доставлены Л., 39 лет, А., 42 лет и Б., 42 лет. Все трое обнаружены в бессознательном состоянии в салоне микроавтобуса, стоявшего в крытом сарае. На догоспитальном этапе проводилась ингаляция кислорода.

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

В крови определены нормальные уровни гликемии, умеренная гиперкреатининемия, шестикратное увеличение активности креатинфосфокиназы, тенденция к гиперкалиемии. Алкоголь в крови не

обнаружен. Уровень карбоксигемоглобина 46,6 %, 42 % и 46 %, соответственно.

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

На следующие сутки все трое пришли в сознание; на вопросы отвечали адекватно. Пояснили, что были в бане, затем сели в машину, водитель завел мотор, дальнейшее не помнят.

За время пребывания в стационаре достигнуто удовлетворительное состояние. Выписаны из отделения через 12 суток.

Клиническая ситуация 8. Р., 28 лет, доставлен в токсикологическое отделение в полубессознательном состоянии. Со слов сопровождающих, был обнаружен в бессознательном состоянии, в машине с заглушим двигателем, стоявшей недалеко от берега Байкала. В салоне машины находились так же трупы двух молодых мужчин с ярко-розовым цветом кожи. Во время транспортировки в стационар на попутной машине, Р. начал подавать признаки жизни.

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

В крови карбоксигемоглобин 15,2 %, сахар 5,2 ммоль/л; алкоголь не обнаружен.

После проведенной стандартной терапии, в том числе включавшей инфузии цитофлавина (20,0 в сутки), пришел в себя. Пояснил, что с друзьями поехали на охоту, решили ночевать в машине. Имевшееся у него ружье не

вошло в салон, поэтому дуло выставил в приоткрытое окно, что спасло жизнь.

Выписан из отделения через 9 суток, без признаков энцефалопатии и нарушения функции почек. Рекомендовано продолжение лечения по поводу остаточных трофических расстройств и синдрома позиционной компрессии.

Особенности клинической картины отравления СО у детей. Симптомы отравление у детей развивается быстрее и протекает тяжелее, чем у взрослых. Первые симптомы отравления могут появиться при меньшем (в среднем, на 10 %) уровне карбоксигемоглобина, чем у взрослых [84].

В. О. Sullivan (1983) наблюдал 20-дневного мальчика с тяжелой летаргией и рвотой, явившимися следствием пребывания в невентилируемом помещении, отапливаемом керосиновым прибором. Через 4 часа после изъятия из этого помещения у мальчика в крови обнаружено 6,7% СОНб. Через сутки у ребенка отмечалась бледность, пониженный мышечный тонус, цианоз вокруг рта, угнетенное глубокое дыхание и СОНб 6,2% [цит. по 85].

Проявления клинической картины интоксикации СО у детей, в основном, соответствует таковой у взрослых пострадавших. Общемозговые нарушения выражаются в жалобах на головную боль в височной и лобной областях, часто опоясывающего характера, головокружение, тошноту. Возникает рвота, иногда повторная, потеря сознания вплоть до развития глубокой комы. Нервно-психические нарушения могут выражаться симптоматикой, характерной для органического психоза: нарушение памяти с дезориентацией относительно времени и места нахождения; зрительными и слуховыми галлюцинациями; болезненной интерпретацией окружающей действительности. Иногда на этом фоне наблюдаются эпилептиформные судороги и хореические гиперкинезы, часто появляющиеся при выходе из коматозного состояния. Нередки гипертонические кризы с повышением температуры тела. Гипертермия центрального происхождения рассматривается как один из ранних признаков начинающегося отека мозга

Изменения ЭКГ также не имеют специфического характера и в большинстве случаев чаще, чем у взрослых, выражаются признаками гипоксии миокарда и локальными нарушениями коронарного кровообращения как при инфаркте миокарда (нарушения проводимости и реполяризации - депрессия сегмента ST, инверсия зубца T). Указанные изменения носят транзиторный характер и быстро исчезают по мере улучшения общего состояния больных.

У грудных детей или новорожденных первые признаки отравления неспецифичны: отсутствие аппетита (отказ от груди), необъяснимый плач; сонливость, головные боли, нарушения сознания [73]. Так как гемоглобин плода влияет на результаты определений СОHb, обуславливая ложное повышение (пропорционально концентрации Hb плода) концентрации карбоксигемоглобина, интерпретация данных об уровне СОHb у младенца в возрасте до 90 дней должна учитываться при оценке клинической релевантности этого наблюдения [74].

Выздоровление, как правило, полное. Возможны транзиторные функциональные нарушения - астения, головные боли, головокружение, нарушения пищеварения, снижение слуха, расстройство памяти, уменьшающиеся через несколько недель и исчезающие в течение года после отравления.

Так, D. Lasev (1981) сообщал о тяжелом отравлении девочки 8 лет, получившей отравление СО в результате длительного (в течении 14 час) нахождения в закрытом автомобиле с включенным двигателем. Карбоксигемоглобин крови при поступлении в стационар – на уровне 60%. Коматозное состояние сохранялось 4 дня. После выхода из комы на протяжении 31 дня отмечалось нарушение зрения центрального генеза, мышечная слабость левой руки и левой ноги. Через 3 месяца компьютерная томография выявила очаги перивентрикулярной лейкомаляции.

Лейкомаляцию относят к ишемически-гипоксическим повреждениям головного мозга у детей. При лейкомаляции головного мозга в перивентрикулярных зонах белого вещества полушарий головного мозга и

подкорковых структурах появляются очаги некроза, обычно – коагуляционного, нервные клетки гибнут, а дефекты замещаются размножающимися клетками микроглии. Через год – наступило практическое выздоровление, но изменения на томограмме сохранялись [цит. по 85].

Особенности клинической картины отравления СО у беременных. Отравление у беременных женщин представляет особую проблему. Не обнаруживается параллелизма между клиническим состоянием матери и плода, поэтому плод должен быть подвергнут тщательному обследованию. Содержание карбоксигемоглобина в крови матери не отражает риск гибели плода. По данным многочисленных исследований, при сохраненном сознании и отсутствии психических нарушений у матери, исход беременности обычно благоприятен [41,84].

Отравление, благополучно завершившееся у матери, может привести к внутриутробной гибели плода (30 - 40 %), в том числе отсроченной, вследствие постаноксической энцефалопатии.

В начальные сроки беременности гипоксия плода может привести к выкидышу или возникновению пороков развития. В поздние сроки возможны преждевременные роды или рождение живого ребенка с выраженной энцефалопатией. Эти изменения зафиксированы при уровне СОНб у плода свыше 15 %.

Содержание СОНб в крови матери не отражает риск гибели плода. Большее значение имеет быстрое падение содержания кислорода в крови плода, развивающееся за считанные минуты [73].

Клиническая и посмертная диагностика острых отравлений монооксидом углерода.

Клиническая диагностика острых отравлений монооксидом углерода. Анамнез, в том числе профессиональный, свидетельствующий о пребывании пострадавшего в условиях возможного образования СО, и лабораторные

исследования имеют определяющее значение в диагностике острых отравлений монооксидом углерода.

Клинические проявления не являются патогномоничными, однако, в сочетании с данными анамнеза позволяют заподозрить острое отравление монооксидом углерода. Ведущими симптомомкомплексами, позволяющими предположить отравление СО, в порядке возрастания тяжести отравления принято рассматривать:

- 1) головную боль, головокружение, расширение кожных сосудов (гиперемию кожи), тошноту, рвоту и снижение четкости зрения;
- 2) спутанность сознания, обмороки, боли в груди, одышку, слабость, тахикардию, тахипноэ;
- 3) сердцебиение, сердечную аритмию, артериальную гипотензию, ишемию миокарда, остановку сердца, остановку дыхания, некардиогенный отек легких, судороги и кому.

Для первоначальной оценки глубины расстройств сознания целесообразно использовать оценочную Шкалу Глазго, проводить нейропсихологическое тестирование и нейровизуализацию, которым придается важное значение для оценки действия СО на центральную нервную систему [73].

Из лабораторно-инструментальных методов наиболее значимым является определение СОНб в крови, обозначаемого в процентах к общему гемоглобину. Этот тест рассматривают как наиболее точный индикатор повышенной нагрузки СО на организм. Вместе с тем, как уже отмечалось, соответствие уровня НбСО тяжести отравления (по клинической картине) не является однозначным из-за многочисленных физиологических факторов, влияющих на поглощение и элиминацию окиси углерода.

При возможности взятие крови (во флакон под слой вазелинового масла или в одноразовый шприц) для определения СОНб необходимо проводить на месте происшествия, так как при оказании помощи пострадавшему происходит частичная элиминация СО и снижается содержание СОНб в крови. Это следует

учитывать при постановке диагноза, оценки тяжести отравления, ожидаемых осложнений, проведении судебно-медицинской экспертизы [86].

В начальные сроки беременности гипоксия плода может привести к выкидышу или возникновению пороков развития. В поздние сроки возможны преждевременные роды или рождение живого ребенка с выраженной энцефалопатией. Эти изменения зафиксированы при уровне СОНб у плода свыше 15 %.

Для расчета начального уровня СОНб может быть использована номограмма С.Л. Clark et al. (1981), учитывающая уровень карбоксигемоглобина на момент поступления, время, прошедшее с момента отравления (в часах), а также проведение или отсутствие нормобарической оксигенотерапии [87].

Интерпретация клинико-токсикометрических данных и их сопоставление с классификацией по степени тяжести отравления монооксида углерода позволяет уточнить степень тяжести отравления [73]:

1). *Отравление легкой степени* (содержание СОНб $27,23 \pm 2,17$ %, и выше) протекает без потери сознания на месте происшествия, у пострадавших преобладают психосенсорные нарушения (головная боль с локализацией в висках или в виде обруча, головокружение, тошнота, боли в животе, слабость, нарушение сна). Состояние ближе к удовлетворительному, незначительно учащены пульс и дыхание, отмечается умеренная артериальная гипертензия. Жалобы на головную боль отмечены при уровне СОНб $27,77 \pm 1,72$ %, головокружение $27,77 \pm 1,72$ %, озноб $25,21 \pm 0,95$ %, шум в ушах $-11,59 \pm 0,09$ %.

2). *Отравление средней степени тяжести* (содержание НбСО 30% и выше) характеризуются кратковременной потерей сознания, оглушенностью, амнезией на предшествующие события, дезориентацией, иногда судорогами, инспираторной одышкой, артериальной гипертензией, гипоксией миокарда, нарушением координацией движений. Появляются стволово-мозжечковые, пирамидные и экстрапирамидные симптомы. Возможны трофические

расстройства. Концентрационные пороги СОН_б могут составлять от 30,60±2,16% до 38,20±1,81%.

3). *Тяжелое отравление* (содержание СОН_б около 50 %) сопровождается коматозным состоянием, эпилептиформными судорогами, выраженными расстройствами дыхания и сердечно-сосудистой деятельности. Часто наблюдается осложнение в виде трофических расстройств, нарушения функции почек. Кома развивается при уровне СОН_б превышающем 40%, и при ее длительности свыше 3,23 ± 0,70 часа, что уже представляет непосредственную угрозу для жизни пострадавших. Характерной чертой тяжелой токсической комы является развитие гипорефлексии при уровне СОН_б 47,16±2,23% и гипертермии СОН_б - 51,07±3,48%. Характерными для тяжелого отравления являются: нарастающий отек мозга при СОН_б 53,53±5,87% и плохо купируемый отек легких (СОН_б 55,93±4,19%).

Риск наступления смерти высокий при содержании СОН_б около 60-70 %, а при уровне СОН_б больше 70 % - быстрая смерть.

Общепринятые клинико-биохимические и инструментальные методы исследования крови и мочи преимущественно отражают тяжесть отравления и развивающиеся осложнения. Тем не менее, при отравлении средней и тяжелой степени могут отмечаться увеличение количества эритроцитов и, соответственно, гемоглобина, как реакция на гипоксию, преходящая гипергликемия. При исследовании КОС - умеренный дыхательный алкалоз вследствие компенсаторного тахипноэ, в дальнейшем – дыхательный или смешанный ацидоз.

Целесообразно проведение тропонинового теста для подтверждения гипоксического повреждения миокарда и оценки риска сердечной смерти вследствие отравления СО. При обнаружении признаков позиционной травмы: контроль активности креатинфосфокиназы с целью выявления или подтверждения рабдомиолиза. С этой же целью необходимо исследовать кровь и мочу на миоглобин, в особенности, в случае отравления, сопровождавшегося потерей сознания и наличии внешних признаков позиционной травмы.

При этом в обязательном порядке проводится клинико-биохимический мониторинг функции почек, наличия и уровня эндотоксикоза [73].

Обязательным является регистрация ЭКГ в 12 отведениях с последующим контролем, которую необходимо выполнять всем тяжелым больным, а также при жалобах на боли в области сердца (особенно при указании на наличие ишемической болезни сердца в анамнезе).

У пациентов с атеросклеротическим поражением сердца имеется высокий риск внезапной остановки сердца уже при наличии в крови 20% СОНб. У этих же больных при начальном уровне СОНб в крови 15% и выше на ЭКГ часто обнаруживаются признаки ишемии миокарда и острого инфаркта миокарда [37].

Изменения ЭКГ при отравлениях СО не специфичны, отражают степень гипоксии миокарда, нарушения коронарного кровообращения и аритмию. Указанные изменения носят транзиторный характер и быстро исчезают по мере купирования интоксикации и улучшения общего состояния больных. При тяжелом отравлении, а также при жалобах на боли в области сердца (особенно при указании на наличие ишемической болезни сердца в анамнезе) показано повторное исследование.

Для диагностики нарушений функциональной активности мозга, а также с целью дифференциальной диагностики комы используют метод электроэнцефалографии (ЭЭГ). Нарушения ЭЭГ выявляются, в среднем, через 24 часа после отравления в виде угнетения альфа-ритма и появления медленных изолированных волн (тета, дельта) высокой амплитуды с заметным акцентом в лобно-височных областях с обеих сторон. По мере улучшения состояния исчезают медленные волны и восстанавливается альфа-ритм; однако восстановление нормальной биоэлектрической активности на ЭЭГ отстает от клинической картины.

Для объективной оценки состояния головного мозга используют методы компьютерной томографии (КТ). При КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) уже в первые 12 часов с момента тяжелого отравления СО (изменения

обнаруживаются и через 6 месяцев) могут быть обнаружены симметричные зоны разрежения в области бледного шара, скорлупы и хвостатого ядра. Наличие этих изменений считается прогностически неблагоприятным.

Вместе с тем, указанные диагностические методы не являются достоверными признаками отравления СО и свидетельствуют скорее о перенесенной тяжелой гипоксии. Кроме того, эти методы используются при необходимости дифференциальной диагностики комы, вызванной острым отравлением и другим патологическим процессом (черепно-мозговая травма, нарушение мозгового кровообращения) в случае, когда анамнез не дает достаточных оснований поставить диагноз отравления СО.

Рентгенография органов грудной клетки позволяет подтвердить наличие острого токсического отека легких; при наличии позиционной травмы целесообразно УЗИ почек [73]. Для объективной оценки степени тяжести отравления СО, а также эффективности проводимого лечения и прогнозирования исхода заболевания рекомендуется использовать кардиоинтервалографию. Преобладание тонуса парасимпатического отдела нервной системы свидетельствует о срыве адаптационно-компенсаторных механизмов и неблагоприятном прогнозе [37].

В первые часы после отравления СО отмечается нарушение функции вегетативной нервной системы, что связано с развитием гиперсимпатикотонии, обусловленной повышением активности ее симпатического отдела и снижением тонуса парасимпатического

Дифференциальная диагностика при остром отравлении СО представляет известные трудности, особенно в случае полного отсутствия данных анамнеза о возможном пребывании пациента в атмосфере с повышенным содержанием окиси углерода в окружающем воздухе. В таких случаях основным является химико-токсикологическое исследование (определение уровня СОHb в крови в первые несколько часов). Характерным клиническим признаком является оценка динамики восстановления сознания – амнестическая афазия, ретроградная амнезия.

Дифференциальную диагностику следует проводить даже в случае потери сознания пострадавшего во время пожара в помещении, пребывания в автомобиле с работающим двигателем и других ситуациях, опасных с точки зрения риска отравления СО. В большинстве таких случаев приходится исключать отравление этанолом (определение наличия и уровня этанола в крови, оценка динамики восстановления сознания, других неврологических симптомов, характерных для отравления этанолом и СО).

Сходную с интоксикацией СО клиническую картину могут дать поражения окисью азота, нитрогазами и цианидами, особенно во время пожара. Соединения окиси азота с гемоглобином спектроскопически дают такие же полосы поглощения, что и СОНб. Кровь в этом случае приобретает светло-красный цвет с малиновым оттенком, характерный и для отравления окисью углерода. Начальный период отравления окислами азота протекает с явлениями раздражения верхних дыхательных путей и быстро развивающимися тяжелыми нарушениями функции дыхания, не характерными для интоксикации СО, но практически всегда имеющими место в условиях пожара. Диагностическая ошибка, связанная с отравлением цианидами, возможна из-за того, что и при той и другой интоксикации кожные покровы и слизистые оболочки окрашиваются в красный цвет: при поражении цианидами имеет место ярко-алая окраска, при отравлении СО - выступает малиновый оттенок. Быстрая динамика развития интоксикации, сопровождающаяся клонико-тоническими судорогами, характерная для цианидов, в условиях пожара может маскироваться под апоплексическую форму отравления окисью углерода.

Близкую, на начальных этапах интоксикации, клиническую картину может вызывать мышьяковистый водород. В начальном периоде у пострадавших отмечается слабость, головокружение, кратковременная потеря сознания. В дальнейшем, при развитии характерной для интоксикации мышьяковистым водородом желтухи, дифференциальная диагностика не представляет труда.

Наиболее частые ошибочные диагнозы у пациентов с отравлением СО, приведены в табл. 11.

Таблица 11.

**Наиболее частые ошибочные диагнозы у пациентов
с отравлением монооксидом углерода [74]**

Ошибочный диагноз	Причина
<i>Неврологический</i>	
Инсульт	Нарушение мозгового кровообращения, обусловленное отравлением СО
Мигрень, головная боль, связанная с мышечным напряжением	Головная боль
Эпилепсия	Аноксические судороги
Менингит, энцефалит	Рвота, головная боль, необычная неврологическая симптоматика
Паркинсонизм	Поздно наступающие симптомы паркинсонизма
<i>Психиатрический</i>	
Депрессия	Летаргическое состояние
Состояние беспокойства	Гипервентиляция, головная боль
Синдром гипервентиляции	Гипервентиляция
Острый психоз	Спутанность сознания, галлюцинации
<i>Кардиологический</i>	
Инфаркт миокарда	Угрожающее поражение коронарной артерии с декомпенсацией вследствие гипоксии
Сердечные аритмии	Гипоксия миокарда
<i>Фармако-токсикологический</i>	
Передозировка лекарственных средств	Гипоксическая кома, нетравматический рабдомиолиз
Отравление этиленгликолем	Кома и почечная недостаточность
Этанольная интоксикация	Рвота, атаксия, невнятная речь, кома.
<i>Инфекции</i>	
Грипп и другие ОРВИ	Мышечные боли, тахипноэ, головная слабость
Поствирусный синдром	Летаргическое состояние, миалгия
Гастроэнтерит и пищевые отравления	Тошнота, рвота
Пневмония	Одышка, делирий
Синусит	Головная боль, слабость
<i>Другие диагнозы</i>	
Холецистит и др. острые болезни брюшной полости	Боли в животе, тошнота, рвота

Посмертная диагностика отравлений монооксидом углерода. Патолого-морфологические изменения при интоксикации СО подробно изложены в трудах С.С.Вайля (1958), И.Т. Никулеску (1963) и др. исследователей, которые отмечают, что у лиц, погибших от интоксикации окисью углерода, патоморфологические изменения близки картине кислородного голодания.

Исключение составляет розово-красный оттенок окраски слизистых оболочек, кожи, скелетных мышц и особенно внутренних органов, связанный с присутствием карбоксигемоглобина. Характерным для данной патологии являются также ярко-красные трупные пятна и ярко-красный цвет крови. Отмечается полнокровие внутренних органов и множественные мелкие кровоизлияния в паренхиму внутренних органов, в слизистую оболочку желудка, иногда - тонкой кишки [цит. по 36].

По И.Т. Никулеску (1963) основной причиной смерти является гипоксия, сопровождающаяся одновременным снижением на 10-40% активности окислительных ферментов в митохондриях. Рассматривая патоморфологические изменения, автор выделяет две формы отравления: форму с ранним смертельным исходом, наступающим в атмосфере, насыщенной СО, (или спустя короткое время после выхода из этой атмосферы) и форму, при которой смерть наступает спустя несколько дней или даже лет после отравления [цит. по 36].

В случае ранней смерти доминирующими являются изменения, характерные для острого кислородного голодания. В случае поздней смерти, наступающей в отдаленные сроки после перенесенной интоксикации, отмечаются очаги некроза в различных отделах головного мозга.

На вскрытии при отравлении СО [73] головной мозг и мягкие мозговые оболочки на вскрытии резко полнокровные. Выявляются отёк мягких мозговых оболочек, очаговый или выраженный отёк головного мозга, мелкоочаговые кровоизлияния в головной мозг. Микроскопически обнаруживаются незначительные дистрофические изменения в клетках 3-го 4-го слоев, коры и подкорковой области, выражающиеся в просветлении протоплазмы, набухании. У умерших на 2-5-й день после отравления дистрофические изменения в клетках коры, подкорковых узлов и ствола выражены еще сильнее и характеризуются гибелью части клеток; более распространены и тяжелые сосудистые расстройства в виде гиалиновых тромбов и кольцевых

кровоизлияний в подкорковых узлах, продолговатом мозге, симметрично располагающихся в гипоталамической области. У умерших через 1-3 недели после отравления, помимо изменений в сосудах и нервных клетках, очагового распада миелиновых оболочек обнаруживаются симметричные фокусы размягчения в чечевичном теле, бледном шаре, аммоновом роге, реже в коре и спинном мозге.

Ранее подобные симметричные некрозы считались специфическими при отравлениях СО, но точно такие же симметричные некрозы образуются при отравлениях синильной кислотой, барбитуратами, метиловым спиртом. Гистологически обнаруживаются фокусы колликативного некроза, по периферии которого располагаются глиозные клетки, содержащие гемосидерин и липоидные включения.

Под действием СО в сердце возникают очаговые периваскулярные кровоизлияния, располагающиеся преимущественно в стенке левого желудочка и сосочковых мышцах, межуточный отек и дистрофия кардиомиоцитов, очаговая фрагментация, исчезновение поперечной исчерченности фибрилл. При смерти пострадавшего в поздние сроки отравления отмечаются множественные очаги некроза в миокарде и реактивной инфильтрации из лимфоцитов, лейкоцитов и плазматических клеток.

В легочной ткани выявляются резкая гиперемия и отек, эмфизематозное расширение альвеол и паренхиматозные кровоизлияния, дис- и ателектазы, десквамация эпителия бронхов.

Синдром позиционного сдавления характеризуется ишемическими некрозами скелетных мышц и миоглобулинуриным нефрозом. В мышцах признаки рабдомиолиза. Характерной чертой некроза скелетных мышц при синдроме позиционного сдавления является их асептический характер, персистенция и преобладание колликативного типа над коагуляционным.

Миоглобинурийный нефроз проявляется клинически острой почечной недостаточностью, миоглобинурией. Макроскопически масса почек увеличена

до 400 - 600 гр. На разрезе кора расширена, дрябловатая, бледносерого цвета, выражено юкстамелулярное полнокровие, пирамидки ярко розовые, влажные с характерной радиальной черно-бурой исчерченностью. При гистологическом исследовании - изменения клубочков минимальные, эпителий проксимальных извитых, а затем и дистальных канальцев в состоянии гидропической дистрофии, в просвете нефронов содержатся белково-пигментные (миоглобиновые) цилиндры, дающие положительную реакцию с бензидином по Лепене на пигмент. В лоханках, как правило, мелкоточечные или пятнистые кровоизлияния в слизистую. В мочевом пузыре в первые сутки олигоанурии - красноватая моча в небольшом количестве.

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

Хронические отравления монооксидом углерода.

Длительное время возможность развития хронического отравления СО подвергалась сомнению ввиду того, что достаточно сложно дифференцировать истинное хроническое отравление от повторных острых и/или подострых воздействий монооксидом углерода. На основании данных экспериментов в настоящее время общепризнано, что такая форма патологии существует.

Вопрос о возможности хронического отравления СО, при попытках решить его экспериментальным путем, долгое время оставался спорным. При трактовке многочисленных экспериментальных данных, в которых обсуждались результаты оценки хронического действия СО в концентрациях 0,2 мг/л и выше (когда содержание СОНб достигало 10% и более), оставалось место для предположения об имеющем место повторном остром воздействии. Полученные советскими учеными (Ю.П. Фроловым с сотрудр., И.Д. Гадаскиной с сотрудр. и др. исследователями) в середине прошлого столетия экспериментальные данные доказали, что длительное воздействие СО в концентрациях < 0,2 мг/мл, когда практически отсутствует явление

гипоксемии (содержание СОHb в крови составляло 2-3%), ведет к стойким нарушениям высшей нервной деятельности у экспериментальных животных и появлению трофических изменений, что позволило связать механизм токсичности СО с его непосредственным действием на клетки ЦНС. Так, бывший долгое время спорным, вопрос о возможности «истинного» хронического отравления СО был разрешен положительно [цит. по 32]. Развивается при длительном действии малых (меньше 0,1 мг/л) концентраций СО, не снижающих содержания O_2 в крови.

По аналогии с приведенными выше данными об остром отравлении СО повторные многократные воздействия последнего на разных видах животных в концентрациях 200-1000 мг/м³ приводит к увеличению уровня СОHb в крови до 20-30%, что влечет за собой развитие кислородной недостаточности и компенсаторное стимулирование эритропоэза с увеличением числа ретикулоцитов и гемоглобина. При снижении действующей концентрации СО до 50-100 мг/м³ содержанием СОHb не превышает 10% при условии, что небольшое количество СО находится в плазме, будучи связанным с негемоглобиновым железом. При воздействии концентраций СО в пределах 100-30 мг/м³ также фиксируются нарушения порфиринового обмена и обмена железа. При этом уровень общего железа и негемоглобинового железа сыворотки возрастает. Наиболее значимым в условиях хронического воздействия СО в концентрации 22 мг/м³ у крыс было увеличение в плазме негемоглобинового железа, дельтааминолевулиновой кислоты и содержание копропорфина на фоне усиленного потребления кислорода. В моче при этом повышается содержание дельтааминолевулиновой кислоты, копро-и уропорфина. Это подтверждает закономерность нарушений порфиринового обмена при любых режимах воздействия СО на организм [37].

Хроническое отравление у людей может наблюдаться при длительном выдыхании воздуха с содержанием СО в концентрациях порядка 10-50 мг/м³. Хроническая интоксикация СО проявляется выраженным клиническим

полиморфизмом. Выделяют три основных синдрома хронического повреждения: астенический, вестибулярный, амиостатический. Этим основным синдромам сопутствуют нарушения зрения и поражения кожи [62].

Первые симптомы отравления появляются обычно через 2-3 мес после начала хронического воздействия. Наиболее частыми жалобами, по данным различных авторов являются: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, апатия, раздражительность, нарушение сна и памяти, повышенная чувствительность к звуковым раздражителям, сердцебиение, боли в области сердца, одышка, потливость, отсутствие аппетита, тошнота, потеря веса [37, 62, 74].

Психическая и физическая астения, головные боли и головокружение считаются типичными и их наличие позволяет ставить диагноз хронического отравления монооксидом углерода.

При обследовании нервной системы обнаруживают удлинение латентного времени на световые и звуковые раздражители. Выявляют стойкий ярко-красный дермографизм, усиление пиломоторного рефлекса, тремор пальцев рук, неустойчивость в позе Ромберга, асимметрию лицевой иннервации, двигательные расстройства.

Перечисленный симптомокомплекс входит в понятие вегетативной дисфункции, которая в более тяжелых случаях перерастает в вегетативную дистонию с выраженным ангиодистоническим синдромом и диффузными поражениями головного мозга - токсическую энцефалопатию (психоорганический синдром).

У ряда больных развиваются токсические полиневриты, эпилептиформные припадки, диэнцефальные кризы, синдром Паркинсона и другие проявления поражения гипоталамуса и промежуточного мозга. На ЭЭГ обнаруживают уплощенную кривую с низким альфа-ритмом и признаками торможения биоэлектрической активности мозга, однако аналогичные нарушения определяются и у лиц, перенесших подострое отравление [62,74].

Имеются многочисленные сведения о об изменении ЭКГ у работающих в контакте с монооксидом углерода. Эти изменения крайне разнообразны, встречаются у 15-20% наблюдений и требуют тщательного сопоставления с контрольными группами. Артериальное давление имеет тенденцию к снижению. Но у части лиц развивается нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу. У значительной части работающих в атмосфере, загрязненной СО, отмечают эндокринные расстройства: снижение потенции и либидо, нарушение менструального цикла. Выявляется увеличение щитовидной железы и гипертиреоз, повышение выделение с мочой 17-кетостероидов.

У части больных с хронической интоксикаций СО обнаруживают тугоухость на высоких частотах и вестибулярные нарушения. Характерным является снижение остроты зрения и сужение полей зрения на синий свет.

Нарушения желудочно-кишечного тракта проявляются в виде гастритов, колитов, нарушения функций печени.

В периферической крови определяется увеличение уровня СОНб до 3-13%, количества гемоглобина, негемоглобинового железа плазмы и эритроцитов (до 6×10^{12} /л и выше) на фоне ретикулоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево. Повышается содержание копропорфирина в эритроцитах. Экскреция δ -аминолевулиновой кислоты и копропорфирина увеличивается. Возможно возрастание в сыворотке уровня холестерина, сахара, кальция. В поздних стадиях интоксикации возможно развитие гипохромной анемии [37, 62, 74].

Быстрота развития и степень выраженности хронических интоксикаций зависит от индивидуальных особенностей хронизации процесса и наличия сопутствующих заболеваний. Отравления протекают тяжелее у молодых людей и беременных женщин, при сопутствующих заболеваниях легких и сердца, нарушениях кровообращения, при анемии, сахарном диабете, болезнях печени и пр.

Ниже представлены клинические случаи отравления СО на фоне хронической интоксикации пороховыми газами, содержащими значительную долю монооксида углерода (по Ю.Зобину, 2011) и подострого отравления СО (по Ch. Bismuth, S. Dally, 1994). Клиническими признаками длительного воздействия СО в первом случае можно считать симптомы дисфункции вегетативной нервной системы и проявления вторичной полицитемии; триада мигрени, рвоты и затуманивания сознания - во втором случае [41, 88].

Случай хронического отравления. [41].

Пациент К., 45 лет, заслуженный мастер спорта по пулевой стрельбе, тренер Детской юношеской спортивной школы. Доставлена в стационар машиной скорой медицинской помощи по направлению поликлиники. Жалобы на общую слабость, головокружение, тошноту, головную боль.

Из анамнеза выяснено, что в течение 32 лет постоянно работает в атмосфере пороховых газов, занимаясь пулевой стрельбой из пневматического пистолета. Неоднократно в конце рабочего дня испытывала ощущения, подобные описанным в жалобах, по поводу чего консультирована в Центре профессиональной патологии.

Накануне поступления в стационар проводила интенсивную тренировку в стрелковом тире, расположенном в закрытом помещении. После работы почувствовала недомогание и уехала на дачу, где вечером топили печь дровами.

Около 3 часов ночи появилась резкая головная боль, тошнота, рвота, потеря сознания. У мужа в это же время отмечались подобные явления, но значительно менее выраженные.

После проветривания помещения, слабость и головная боль сохранялись. По дороге домой еще несколько раз теряла сознание. После обращения к участковому врачу была направлена в токсикологическое отделение.

При поступлении: состояние средней тяжести. Сознание сохранено. Адинамична, эмоционально лабильна. Кожные покровы бледно-розовые. Лицо бледное, с цианотичным оттенком. Зрачки умеренно сужены с вялой реакцией

на свет. Тремор кистей рук. Мышечный тонус не нарушен, ригидности затылочных мышц нет. Сухожильные рефлексy не изменены, патологические рефлексy не вызываются. Дермографизм красный, стойкий. Дыхание свободное, в легких везикулярное, с жестким оттенком. ЧДД 12 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 96 в мин. АД 100/60 мм рт.ст.

На ЭКГ: ЧСС 55-57 в мин., тип левый, позиция полугоризонтальная. P 0,1; PQ 0,18; QRS 0,1; QT 0,46 (норма 0,42); депрессия интервала ST в V2- V5, зубец T в V2 (-), в V3-V5 ($\pm$). Признаки проксимальной блокады первой ветви левой ножки пучка Гис. Выраженные очаговые изменения передне-перегородочной, верхушечной, боковой областей левого желудочка. (На архивной ЭКГ годичной давности - регистрировались слабо отрицательные зубцы T в V2-V3, ухудшение процессов реполяризации в V4- V6).

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

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

Проведено стандартное лечение.

Пациент выписан через трое суток в удовлетворительном состоянии.

Случай подострого отравления [88]. М-lle V. обратилась за медицинской помощью к врачу по поводу регулярных сильных приступов головной боли, появляющихся только в вечерние часы и продолжающихся в ночное время. Мигренеподобные боли сопровождались выраженной слабостью, рвотой и внезапным помрачением сознания. Лечение анксиолитиками, снотворными препаратами и витаминами не привело к улучшению.

Учитывая, что триада мигрени, рвоты и затуманивания сознания характерна для интоксикации окисью углерода, лечащий врач посоветовал пациентке обратиться в муниципальную санитарную лабораторию для проверки условий проживания. Техник лаборатории установил, что Mlle. V пользуется дефектной газовой колонкой водонагревателя, что создает условия для утечки окиси углерода в вечернее время, после чего у нее появлялись все описанные расстройства, которые проходили, когда она находилась вне своей квартиры.

Факт многократного отравления монооксидом углерода подтвержден определением уровня монооксида углерода в воздухе помещения и карбоксигемоглобина в крови пациента.

Диагностике хронических оксиглеродных интоксикаций посвящено значительное количество работ. В связи с тем, что клиническая картина хронического отравления СО отличается полиморфизмом и не имеет достаточной надежной лабораторной симптоматики, диагноз должен основываться на доказательствах, совокупность которых подтверждает этиологическую связь между нарушением здоровья и длительным воздействием монооксида углерода.

Для установления диагноза хронической оксиглеродной интоксикации необходимо иметь убедительную доказательную базу, что заболевший длительное время постоянно или повторно подвергался воздействию СО в концентрациях, по крайней мере на уровне 0,01% (125 мг/м³). Диагноз должен опираться на: результаты объективного клинического обследования, свидетельствующего об отсутствии заболеваний, которые могут привести к картине, подобной отравлению СО (гипертоническая болезнь, тиреотоксикоз, хронические заболевания печени, эндокринные расстройств, инфекционные заболевания и др.) и лабораторно-инструментальных методов исследования (наличие в крови не менее 10% карбоксигемоглобина, увеличение негемоглобинового железа плазмы кров, изменение хронаксии и реобазы

черпно-мозговых нервов); исчезновение симптомов интоксикации при прекращении контакта пациента с СО в течение 4-7 дней.

Список литературы

1. Verma A., Hirsch D.J., Glatt C.E., Ronnett G.V., Snyder S.H. Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science*. 1993; 259 (5093): 381-384.
2. Курсов С.В. Монооксид углерода: физиологическое значение и токсикология. *Медицина неотложных состояний*. – 2015; 6 (69): 9-16.
3. Wu L., Wang R. 2005. Carbon monoxide: Endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacol. Rev.* 2005; 57(4): 585-630.
4. Citra M. Toxicological Profile for Carbon Monoxide. Atlanta (GA): Agency for Toxic. Substances and Disease Registry (US). 2012; 308 p.
5. Piantadosi CA. Biological chemistry of carbon monoxide. *Antioxid. Redox. Signal.* 2002; 4: 259-270.
6. Ryter S.W., Alam J., Choi A.M. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: From basic science to therapeutic applications. *Physiol. Rev.* 2006; 86 (2): 583-650.
7. Volti G.L., Vanella L., Gazzolo D., et al. Carbon monoxide: Vasoconstrictor or vasodilator? That's the question. *Amer. J. of phys. Renal Phys.* 2008; 295: 901-903.
8. Denninger J.W., Marletta M.A. Guanylate cyclase and the NO/cGMP signaling pathway. *Biochim. Biophys. Acta.* 1999; 1411(2-3): 334-350.
9. Thorup C., Jones C.L., Gross S.S., et al. Carbon monoxide induces vasodilation and nitric oxide release but suppresses endothelial NOS. *Am. J. Physiol.* 1999; 277(6 Pt 2): F882-F889.
10. Thom S.R., Bhopale V.M., Han S.T., et al. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1239-1248.

11. Zuckerbraun B.S., Chin B.Y., Bilban M., et al. Carbon monoxide signals via inhibition of cytochrome c oxidase and generation of mitochondrial reactive oxygen species. *FASEB J.* 2007; 21(4):1099-1106.
12. Ghio A.J., Stonehuerner J.G., Dailey L.A., et al. Carbon monoxide reversibly alters iron homeostasis and respiratory epithelial cell function. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2008; 38(6): 715-723.
13. Iheagwara K.N., Thom S.R., Deutschman C.S., et al. Myocardial cytochrome oxidase activity is decreased following carbon monoxide exposure. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1772 (9):1112-1116.
14. Davutoglu V., Gunay N., Kocoglu H., et al. Serum levels of NT-ProBNP as an early cardiac marker of carbon monoxide poisoning. *Inhal. Toxicol.* 2006; 18:155-158.
15. Kim K.M., Pae H.O., Zheng M., et al. Carbon monoxide induces heme oxygenase-1 via activation of protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase and inhibits endothelial cell apoptosis triggered by endoplasmic reticulum stress. *Circ. Res.* 2007; 101: 919-927.
16. Mishra S., Fujita T., Lama V.N., et al. Carbon monoxide rescues ischemic lungs by interrupting MAPK-driven expression of early growth response 1 gene and its downstream target genes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2006; 103(13): 5191-5196.
17. Arruda M.A., Rossi A.G., de Freitas M.S., et al. Heme inhibits human neutrophil apoptosis: Involvement of phosphoinositide 3-kinase, MAPK, and NF- κ B. *J. Immunol.* 2004; 73: 2023-2030.
18. Peers C. Ion channels as target effectors for carbon monoxide. *Exp. Physiol.* 2011; 96(9): 836-839.
19. Suematsu M., Kashiwagi S., Sano T., Goda N., Shinoda Y., Ishimura Y. Carbon monoxide as an endogenous modulator of hepatic vascular perfusion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 205 (2): 1333-1337.
20. EPA. 2010. Integrated science assessment for carbon monoxide. U.S. Environmental Protection Agency. EPA600R09019F

21. Шретер В., Лаутеншлегер К.Х., и др. Химия: справочное издание. Пер. с немецкого. М.: Химия; 2000: 648 с.
22. Tolli J.D., Sievert S.M., Taylor C.D. Unexpected diversity of bacteria capable of carbon monoxide oxidation in a coastal marine environment, and contribution of the roseobacter-associated clade to total CO oxidation. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006; 72(3):1966-1973.
23. EPA. 2009 An introduction to indoor air quality. Carbon monoxide. U.S. Environmental Protection Agency. <http://www.epa.gov/iaq/co.html>. May 8, 2009
24. Vreman H.J., Wong R.J., Stevenson D.K., et al. Concentration of carbon monoxide (CO) in postmortem human tissues: Effect of environmental CO exposure. *J. Forensic Sci.* 2006; 51(5):1182-1190.
25. Bruce M.C., Bruce E.N. Analysis of factors that influence rates of carbon monoxide uptake, distribution, and washout from blood and extravascular tissues using a multicompartment model. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100:1171-1180.
26. Hampson N.B., Hauff N.M. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: Do they correlate with the clinical picture? *Am. J. Emerg. Med.* 2008; 26(6): 665-669.
27. Coburn R.F., Forster R.E., Kane P.B. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J. Clin. Invest.* 1965; 44(11):1899-1910.
28. Kao L.W., Nañagas K.A. Toxicity associated with carbon monoxide. *Clin. Lab. Med.* 2006; 26(1): 99-125.
29. EPA. 1991. Air quality criteria for carbon monoxide. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. EPA600/8-90/045F.
30. EPA. 2000. Air quality criteria for carbon monoxide. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. EPA600/P-66/001F.

31. Chakraborty S., Balakotalah V., Bidani A. Diffusing capacity reexamined: Relative roles of diffusion and chemical reaction in red cell uptake of O₂, CO, CO₂, and NO. J. Appl. Physiol. 2004; 97: 2284-2302.
32. Тиунов Л.А., Кустов В.В. Токсикология окиси углерода. М., Медицина; 1980: 280 с.
33. Castillo A., Llapur C.J., Martinez T., et al. Measurement of single breath-hold carbon monoxide diffusing capacity in healthy infants and toddlers. Pediatr. Pulmonol. 2006; 41(6): 544-550.
34. Peterson J.E., Stewart R.D. Predicting the carboxyhemoglobin levels resulting from carbon monoxide exposures. J. Appl. Physiol. 1975; 39(4): 633-638.
35. Франке З. Химия отравляющих веществ. Т.1. Пер. с немец. М, Химия; 1973: 236-238.
36. Голиков С.Н. (ред.). Руководство по токсикологии отравляющих веществ. М., 1972: 183-200.
37. Курляндский Б.А., Филлов В.А. (ред). Общая токсикология. М., Медицина; 2002: 260-265.
38. Longo L.D. The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. Am. J. Obstet. Gynecol. 1977; 129(1): 69-103.
39. Hill L., Flack M. The effect of excess of carbon dioxide and of want of oxygen upon the respiration and the circulation. J. Physiol. 1908; 37(2): 77-101.
40. Longo L.D, Hill E.P. Carbon monoxide uptake and elimination in fetal and maternal sheep. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 1977; 232: H324-H330.
41. Зобнин Ю. В. (ред). Отравление монооксидом углерода (угарным газом). СПб.: Изд. «Тактик-Студио», 2011: 80 с.
42. Penney D.G. Carbon monoxide poisoning. New York. 2008: 812 p.
43. Young L.J., Caughey W.S. Oxygenation of carbon monoxide by bovine heart cytochrome c oxidase. Biochem. 1986; 25(1): 152-161.

44. Shimazu T., Ikeuchi H., Sugimoto H., et al. Half-life of blood carboxyhemoglobin after short-term and long-term exposure to carbon monoxide. J. Trauma. 2000; 49(1): 126-131.
45. Juric D.M., FINDERLE Z., SUPUT D., et al. The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure and time-dependent: A study on cultured astrocytes. Toxicol. Lett. 2015; 233 (1): 16-23.
46. Roderiquea J.D., Josefa C.S., Feldmanb M.J. et al. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. Toxicol. 2015; 334: 45-58.
47. Wang W., Tian L., Li Y. et al. Effects of hydrogen-rich saline on rats with acute carbon monoxide poisoning. J. Emerg. Med. 2013; 44 (1): 107-115.
48. Wang P., Zeng T., Zhang C., et al. Lipid peroxidation was involved in the memory impairment of carbon monoxide-induced delayed neuron damage. Neurochem. Res. 2009; 34, 7: 1293-1298.
49. Piantadosi C.A., Zhang J., Levin E., et al. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. Exp.Neurol. 1997; 147 (1): 103-114.
50. Li Qin., Cheng Y., et al., Effects of N-Butylphthalide on the expressions of Nogo/NgR in rat brain tissue after carbon monoxide poisoning. Env. Tox. Pharmac. 2015; 39(2): 953-961.
51. Xu J., Yang M., Kosterin P., et al. Carbon monoxide inhalation increases microparticles causing vascular and CNS dysfunction. Toxicol. Appl.Pharmacol. 2013; 273 (2): 410-417.
52. Weaver L.K. Carbon monoxide poisoning. Undersea Hyperb. Med. 2020; 47 (1): 151-169.
53. Thom S.R., Bhopale V.M., Fisher D., et al. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004; 101 (37): 13660-13665.

54. Lucas K.A., Pitari G.M., et al. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol. Rev.* 2000; 52, 3: 375-413.
55. Wang R. Resurgence of carbon monoxide: an endogenous gaseous vasorelaxing factor. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1998; 76 (1): 1-15.
56. Mariluz H.V., Castoldi A.F., Coccini T. In vivo exposure to carbon monoxide causes delayed impairment of activation of soluble guanylatecyclase by nitric oxide in rat brain cortex and cerebellum. *J. Neurochem.* 2004; 89 (5):1157-1165.
57. Kern F., Stanika R.I. Nogo-A couples with Apg-1 through interaction and co-ordinate expression under hypoxic and oxidative stress. *Biobehav. Rev.* 2013; 26(8): 925-940.
58. Huynh M., Woodruff T.J., Parker J.D., et al. Relationships between air pollution and preterm birth in California. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2006; 20: 454-461.
59. Лукьянова Л.Д. Роль биоэнергетических процессов в патогенезе гипоксии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2004; 2:2-11.
60. Pepe G., Castelli M., Nazerian P., et al. Delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning: predictive risk factors in the Emergency Department. A retrospective study. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2011;19: 10-18.
61. Румянцева С.А. Ступин В. А., Афанасьев В.В. и др. Критические состояния в клинической практике. М., Мед. Книга; 2011: 305 с.
62. Мусийчук Ю.И., Широков А.Ю., Рева В.Д. и др. Хронические отравления химическими веществами. М., 2011:132-135.
63. Chiew A.L., Buckley N.A. Carbon monoxide poisoning in the 21st century. *Crit. Care.* 2014; 18: 221
64. Остапенко Ю. Н., Рожков П.Г., Казачков В.И. и др. Острые отравления в России и состояние токсикологической помощи. *Актуальные*

направления развития медицинских средств защиты от экстремальных факторов: Сборник материалов Всерос. научно-практ. конф., посвященной 25-летию ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России. М., 2017: 25-30.

65. Чиж И.М. (ред.) Указания по военной токсикологии. М., МО РФ, ГВМУ; 2000:175-184.

66. Куценко С. А. Основы токсикологии. СПб.: ООО «Изд. Фолиант», 2004: 550-551.

67. Савицкий Н.Н. Частная патология и терапия интоксикаций боевыми ОВ. 1938:198-226.

68. Черкес А.И. (ред.) Руководство по токсикологии отравляющих веществ. Киев., 1964: 153-178.

69. Лазарев В.Н., Гадаскина И.Д. (ред.) Вредные вещества в промышленности: Справочник для химиков, инженеров и врачей. Т. III Неорганические и элементоорганические соединения (Углерод и его соединения). Л., Химия; 1977: 240-253.

70. Петров И.Р. Кислородное голодание головного мозга. Л., 1949.

71. Толкач П. Г., Башарин В.А., Гребенюк А.Н. Механизмы нейротоксического действия оксида углерода. Биомедиц. Журн. Medline.ru. 2014; 15: 142-154.

72. Толкач П. Г., Башарин В.А., Сарманаев С.Х. Перспективные направления коррекции нейротоксических нарушений при поражении монооксидом углерода (обзор литературы). Токсиколог. Вестн. 2017; 143: 27-34.

73. Остапенко Ю.Н. (ред). Федеральные клинические рекомендации (протокол) по диагностике и лечению отравлений в результате токсического действия окиси углерода (Т58). - Межрегиональная благотворительная общественная организация «Ассоциация клинических токсикологов». М., 2013: 38 с.

74. Элленхорн М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека (пер с англ.). Т.2. М., Медицина. 2003: 97-102; 517-522.
75. Лужников Е.А. (ред) Медицинская токсикология: национальное руководство. М., ГЭОТАР-Медиа. 2012: 669-684.
76. Chambers C.A., Hopkins R.O., Weaver L.K., et al. Cognitive and affective outcomes of more severe compared to less severe carbon monoxide poisoning. *Brain Inj.* 2008; 22(5): 387-395
77. Гладких В.Д., Иванов М.Б. (ред.). Токсикология продуктов горения. Клинико-экспериментальные аспекты. М., «Комментарий». 2020: 224 с.
78. Бортутев С.А., Александров М.В., Ильина В.А., и др. Морфологическая характеристика кардиомиопатии при остром тяжелом отравлении оксидом углерода. *Вестн. Российской Военно-медицинской академии.* 2015. 4 (52): 161-164.
79. Башарин В.А., Халимов Ю.Ш., Толкач П.Г. и др. Острое отравление монооксидом углерода. *Воен.-мед. журн.* 2018; 4: 12–17.
80. Lee F.Y., Chen W.K., Lin C.L., et al. Carbon monoxide poisoning and subsequent cardiovascular disease risk: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94(10): 624 p.
81. Голяницев М.А., Карамушко И.В., Коробко Э.Ю., Трофимович Е.А. Анализ течения и прогноз отравления монооксидом углерода. *Журн. Медицина неотложных состояний.* 2016; 4 (75): 76-83.
82. Коробко Э.Ю. и др. Анализ течения и прогноз отравления монооксидом углерода. *Жкрн. Медицина неотложных состояний.* 2016; 4: 64-71.
83. Hampson N.B., Zmaeff J.L. Outcome of patients experiencing cardiac arrest with carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Ann. Emerg. Med.* 2001; 38: 36-41.

84. Gozubuyuk A.A., Dag H., Kacar A., et al. Epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation, and treatment of carbon monoxide poisoning in child, infant, and fetus. North. Clin. Istanbul. 2017; 4 (1): 100-107.
85. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. Ч.2. СПб. «Интермедика»; 1999: 234-237.
86. Фаткуллин К.В., Гильманов А.Ж., Костыков Д.В. Клиническое значение и современные методологические аспекты определения уровня карбокси- и метгемоглобина в крови. Журн. Практ. медицина. 2014;1 (79): С. 17-21.
87. Clark C.J., Campbell D., Reid W.H. Blood carboxy-haemoglobin and cyanide levels in fire survivors. Lancet. 1981; 317(8234):1332-1335.
88. Bismuth Ch. Monoxyde de carbon (oxyde de carbone). Toxicol. Clinique. Paris: Médecine-Science Flammarion. 1994: 728-735.

© В. Д. Гладких, Г.В. Вершинина, 2022