



Н. Ф. Маркизова
Т. Н. Преображенская
В. А. Башарин
А. Н. Гребенюк

ТОКСИЧНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПОЖАРОВ

ТОКСИКОЛОГИЯ
Серия
ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Серия ТОКСИКОЛОГИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Н. Ф. Маркизова, Т. Н. Преображенская,
В. А. Башарин, А. Н. Гребенюк

ТОКСИЧНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПОЖАРОВ

Санкт-Петербург
ФОЛИАНТ
2008

УДК 615.9
ББК 54.194
М 267

Рецензенты:

Заведующий кафедрой общей и клинической токсикологии
Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного
образования доктор медицинских наук профессор **В. В. Шилов**

Профессор кафедры военной токсикологии и медицинской защиты
Военно-медицинской академии лауреат Государственной премии
СССР доктор медицинских наук профессор **Ю. И. Мусийчук**

**Маркизова Н. Ф., Преображенская Т. Н., Башарин В. А.,
Гребенюк А. Н. Токсичные компоненты пожаров :**
Серия «Токсикология для врачей». —
СПб: «ООО Издательство ФОЛИАНТ», 2008. — 208 с.

ISBN 978-5-93929-176-7

В книге дана подробная характеристика химического состава дымов на пожарах, описаны условия появления конкретных токсикантов при пиролизе или горении различных материалов. Клинические проявления ингаляции летучих ядовитых веществ в условиях пожаров сгруппированы по виду токсического действия с изложением токсикокинетических и токсикодинамических особенностей конкретных ядов. Существенное место в книге занимает изложение методических подходов к токсикологической оценке продуктов горения полимерных материалов, а также мероприятий неотложной помощи и профилактики осложнений при поражении дымом.

Книга предназначена для врачей профилактического профиля и клиницистов различных специальностей, прежде всего реаниматологов и терапевтов. Она также может быть рекомендована в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов и слушателей курсов усовершенствования при изучении вопросов клинической, экологической, промышленной и военной токсикологии.

ISBN 978-5-93929-176-7

© Коллектив авторов, 2008
© ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2008

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Маркизова Нина Федоровна — старший преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, кандидат медицинских наук, доцент

Преображенская Татьяна Николаевна — преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, кандидат биологических наук

Башарин Вадим Александрович — преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, кандидат медицинских наук

Гребенюк Александр Николаевич — начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова — Главный токсиколог-радиолог Министерства обороны РФ, доктор медицинских наук, профессор

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТФ — аденозинтрифосфат
- ГБО — гипербарическая оксигенация
- 2,3-ДФГ — 2,3-дифосфоглицерат
- НАДН₂ — никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
- НАДФН₂ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат
восстановленный
- ПВХ — поливинилхлорид
- ПДК — предельно допустимая концентрация
- РДСВ — респираторный дистресс-синдром взрослых
- ТОЛ — токсический отек легких
- ЦНС — центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы диагностики и оказания медицинской помощи пострадавшим при пожарах имеют для медицины особое значение. Высокая пожароопасность многих отделочных и изолирующих материалов, все более интенсивная эксплуатация наземного, водного и воздушного транспорта, постоянное совершенствование современных образцов вооружения и военной техники резко усложняют задачи противопожарной защиты объектов и населения. В ходе военных конфликтов и войн военнослужащие могут попадать в зоны пожаров, сформировавшиеся после применения обычных видов оружия или оружия массового уничтожения, действовать в ситуациях, связанных с применением боевых дымов, дымовых завес и маскирующих аэрозолей, подвергаться воздействию огнесмесей. В мирное время аварии на военных и гражданских объектах часто приводят к пожарам, которые становятся причиной гибели людей, получения ожогов и отравления продуктами горения, как это имело место во время катастрофы на подводной лодке «Комсомолец» в апреле 1989 года.

Особую актуальность эта проблема приобретает в связи с неуклонным ростом числа аварийных ситуаций, сопровождающихся пожарами и значительным количеством пострадавших при этом людей. В развитых странах мира при пожарах ежегодно погибает от 10 до 60 человек на миллион жителей, и наблюдается устойчивая тенденция к увеличению этих скорбных цифр. Только в США каждый год регистрируется 10–12 тыс. случаев гибели людей, подвергшихся воздействию пламени и дыма, порядка 2 млн человек получают несмертельные поражения, из них около 130 тыс. пострадавших госпитализируются.

В Российской Федерации за последние годы пожары приобрели масштабы национального бедствия, что подтверждается высоким уровнем числа погибших и травмированных на пожарах людей, который почти в три раза превышает соответствующие показатели в европейских странах. По данным Управления

информации МЧС РФ, обнародованным в конце 2006 года, в нашей стране ежедневно происходит в среднем 599 пожаров, при которых погибает 47 человек, 37 человек получают травмы и отравления, огнем уничтожается 186 строений, ежедневный материальный ущерб составляет 21,7 млн рублей. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 200 тыс. пожаров, общее количество погибших и пострадавших при которых превышает 30 тыс. человек. Только за десять месяцев 2007 года произошло 170 658 пожаров, в ходе которых погибли 11 880 человек, в том числе 440 детей, получили различные травмы и отравления 10 934 человека. Особую озабоченность вызывает значительное число крупных пожаров и пожаров с групповой гибелью людей. Так, вследствие пожаров в школах Якутии и Дагестана в апреле 2003 года погибло более 50 детей (22 ребенка в Якутске и 30 — в Махачкале), при пожаре в общежитии Российского университета дружбы народов в Москве в декабре 2003 года погиб 41 студент. В результате пожара в здании «ПромстройНИИпроекта» во Владивостоке в январе 2006 года 9 человек погибли, более 20 пострадавших были доставлены в больницы с различными поражениями. Пожар в Московской наркологической клинической больнице № 17 в декабре 2006 года унес жизни 45 человек.

При пожарах человек подвергается воздействию нескольких опасных факторов. Первый, и наиболее известный из них, — это резкое повышение температуры в зоне горения. Действие повышенной температуры может привести к тепловому удару, а также вызвать ожоги поверхности кожи и внутренних органов. Другим не менее важным фактором является поступление в воздух значительного количества токсичных продуктов горения, в большинстве случаев приводящих к острым отравлениям людей.

Пожар, произошедший в ноябре 1980 года в Гранд-отеле города Лас-Вегас (США), унес жизни 84 человек, более 300 человек получили ожоги и другие поражения. Однако у 80% (68 человек из 84) погибших в Лас-Вегасе не было признаков термического поражения. Эти люди, оказавшись на верхних этажах здания, были далеки от зоны огня и погибли вследствие ингаляции токсичных продуктов горения.

Согласно данным мировой статистики, до 60–70% людей погибают при пожарах именно из-за ингаляции токсичных продуктов окислительной термодеструкции различных материалов. Между тем, даже в специальной литературе, посвященной во-

просам комбустологии, последствия токсического действия на человека веществ, образующихся при горении, практически не рассматриваются.

В связи с этим становится актуальным рассмотрение особенностей и последствий воздействия опасных факторов пожаров на человека. Если же говорить о химических компонентах пожаров, то знание механизмов их токсического действия и закономерностей формирования вызванного ими токсического процесса необходимо не только для своевременной диагностики и качественного оказания медицинской помощи пострадавшим, но и для предупреждения возможных отравлений у пожарных. Более того, как заболеваемость, так и смертность от соматической патологии и злокачественных новообразований у профессиональных работников этой категории может быть связана с воздействием токсичных продуктов окислительной термодеструкции различных химических веществ.

Обобщению сведений о реальной и потенциальной опасности токсичных продуктов горения различных материалов, характеристике проявлений токсического процесса, вызываемого ими на уровне целостного организма, анализу подходов к диагностике, оказанию неотложной помощи и последующему лечению пострадавших на пожарах и посвящена эта книга.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖАЮЩИХ ФАКТОРОВ ПОЖАРОВ

Под пожаром понимают неконтролируемый процесс горения, сопровождающийся уничтожением материальных ценностей и создающий опасность для жизни и здоровья людей. Пожар является химической реакцией между горючими веществами и кислородом воздуха или иным видом окислительной среды. Для возникновения большинства пожаров необходим первоначальный источник теплоты с энергией, достаточной для начала реакции горения. Следует также отметить, что горение жидких и твердых веществ, сопровождающееся возникновением пламени, предполагает их предварительный переход в газообразную фазу. В то же время возгорание возможно при контакте окислителей и горючих материалов без первоначального источника тепла, что характерно, например, для двухкомпонентных ракетных топлив.

Основными причинами возникновения пожаров являются нарушения противопожарного режима или неосторожное обращение с огнем, а также очевидные ошибки при проектировании и строительстве зданий, повышающие вероятность возгорания. Пожары могут возникнуть при взрывах в заводских цехах или производственных аппаратах, при утечках и аварийных выбросах пожароопасных веществ в рабочую среду производственных помещений. В военное время пожар может явиться следствием разрушения обычными видами оружия пожароопасных объектов, быть итогом применения специальных огнесмесей или воздействия оружия массового уничтожения, в частности ядерного.

В зависимости от вида горящих веществ и материалов пожары подразделяются на четыре класса (табл. 1).

Классификация пожаров в зависимости от вида горящих веществ

Класс пожара	Характеристика класса	Подкласс пожара	Характеристика подкласса	Пример горящего вещества (материала)
А	Горение твердых веществ	А1	Горение твердых веществ, сопровождаемое тлением	Дерево, бумага, солома, уголь, текстильные изделия
		А2	Горение твердых веществ, не сопровождаемое тлением	Пластмассы
В	Горение жидких веществ	В1	Горение жидких веществ, нерастворимых в воде, а также сжижаемых твердых веществ	Бензин, эфир, нефтяное топливо; парафин
		В2	Горение жидких веществ, растворимых в воде	Спирты, глицерины
С	Горение газообразных веществ	–	Горение газообразных веществ	Бытовой газ, водород, пропан
D	Горение металлов	D1	Горение легких металлов, за исключением щелочных	Алюминий, магний и их сплавы
		D2	Горение щелочных и других подобных металлов	Натрий, калий
		D3	Горение металлосодержащих соединений	Металлоорганические соединения, гидриды металлов

Ущерб от пожаров определяется не только и не столько материальными потерями, а, прежде всего, поражением и гибелью людей. Опасность пожаров для людей связана с воздействием физических (термических и механических), химических и физико-химических факторов.

1.1. ТЕМПЕРАТУРНЫЙ ФАКТОР

Среди перечисленных опасных факторов пожаров важнейший — резкое повышение температуры в зоне горения, которое может вызвать тепловой удар, ожоги кожных покровов, слизистых оболочек и внутренних органов у людей.

Во время пожаров, особенно в замкнутых помещениях, температура воздуха повышается очень быстро, поэтому возможное время безопасного пребывания в таких условиях ограничено минутами. В табл. 2 приведены данные о влиянии высокой температуры на состояние человека.

Таблица 2

**Физиологические эффекты у человека
при различных температурах окружающей среды
(по А. J. Pryor, С. H. Jkill, 1968)**

Температура, °С	Эффекты
28	Допустимый максимум температуры для нормальной активности человека
38	Опасность перегревания и теплового удара
43	Тепловой баланс не может поддерживаться долго
65	Циркуляторные расстройства, гиперкалиемия
100	При высокой влажности воздуха возможны ожоги кожи
125	Затруднено носовое дыхание
150	Затруднено дыхание через рот
180	Ожог сухой кожи при воздействии в течение 30 с

При температуре воздуха более 200° С происходит быстрое повреждение не только открытых участков тела, но и дыхательной системы. Отягощающим фактором является высокая влажность воздуха и, тем более, пар. В опытах на собаках было показано, что вдыхание сухого горячего воздуха температурой 300—500° С вызывает поражение только верхнего отдела трахеи, в то время как ингаляция водяного пара, нагретого до такой же

температуры, приводит к поражению всего трахеобронхиального дерева. Это связано с тем, что теплоемкость водяного пара приблизительно в 4000 раз выше, чем теплоемкость воздуха. Горячий воздух, в отличие от водяного пара, эффективно охлаждается в верхних дыхательных путях, не вызывая поражения более глубоких отделов дыхательной системы.

На практике картина поражений дыхательного тракта при пожарах является результатом взаимодействия термического, химического и механического факторов; иными словами, чаще встречаются комбинированные формы патологии (в частности, ожоги дыхательных путей часто сочетаются с ожогами лица). Поражаются в основном верхние отделы респираторного тракта, при этом респираторные расстройства достаточно умеренные. Однако если в результате воздействия названных факторов страдает реснитчатый эпителий, который не восстанавливается, то будет утрачена дренажная функция бронхов. Последнее обстоятельство способствует присоединению инфекции, что, в свою очередь, резко ухудшает прогноз поражения.

В механизмах формирования патологии органов дыхания наряду с термическим фактором надо учитывать и действие на ткани продуктов горения, вызывающее воспаление и деструкцию слизистой оболочки всего респираторного тракта в сочетании с поражением альвеолярного эпителия и эндотелия легочных капилляров. Так, при бронхоскопическом исследовании у пострадавших констатируют наличие гиперемии и отека слизистых оболочек дыхательных путей, сажи и копоти в носовых ходах, глотке, гортани, бронхах. Клинически это проявляется в виде различных форм поражений дыхательной системы: ринит, ларингит, трахеобронхит, обструктивный бронхит в сочетании с эмфиземой легких и ателектазами, как правило, осложняющийся двусторонней пневмонией. В тяжелых случаях возможно развитие гемодинамического и токсического отека легких.

В клиническом плане респираторные нарушения у пострадавших на пожаре целесообразно подразделять на ранние (1 сут), отсроченные (2—5 сут) и поздние (после 5 сут). В начальной стадии преобладают явления обструкции респираторного тракта на различных уровнях. Несколько позднее может развиваться токсический отек легких. К осложнениям позднего периода относятся пневмония и тромбоэмболия.

Еще одним важным аспектом действия повышенной температуры в патогенезе поражений людей на пожарах является ее влияние на токсические эффекты продуктов горения. По мнению большинства авторов, высокая температура окружающей среды способствует повышению чувствительности организма к токсическому действию продуктов окислительной термодеструкции. С другой стороны, эффекты целого ряда токсичных компонентов пожаров направлены на развитие морфофункциональных изменений в покровных тканях и структурах дыхательного тракта, являющихся основными мишенями для патогенного действия повышенной температуры. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что комбинированные поражения, развивающиеся вследствие одновременного воздействия высокой температуры и ядовитых продуктов горения, протекают более тяжело, чем изолированные поражения температурным или химическим фактором. Клинические наблюдения также подтверждают развитие у пострадавших при пожарах «синдрома взаимного отягощения». Таким образом, комбинированное действие термического и химического факторов, с одной стороны, приводит к снижению устойчивости организма к перегреванию, а с другой — к повышению его чувствительности к воздействию токсикантов.

1.2. ПОНИЖЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ КИСЛОРОДА

Этот фактор имеет особенно большое значение при пожарах в замкнутых пространствах, когда происходит значительное снижение концентрации кислорода в воздухе из-за его потребления при горении.

Показано, что при пожарах в зданиях снижение содержания кислорода до 16–18% происходит за 2–3 мин. При такой концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе уже появляются значительные нарушения координации, а при содержании кислорода 6% и менее происходит быстрая потеря сознания и в течение 6–8 мин наступает смерть. Следует отметить, что уменьшение концентрации кислорода в воздухе ниже 15% уже представляет серьезную опасность, так как при этом не только увеличивается вероятность ошибочных действий из-за гипоксии, но и затрудняется активный выход из зоны пожара вследствие развития мышечной слабости (табл. 3).

Состояние человека при различном содержании кислорода в воздухе
(по J. Kimmerle, 1974)

Содержание кислорода в воздухе, %	Эффекты
20	Нормальное состояние
15–18	Увеличение объема дыхания, снижение мышечной активности, возможно изменение координации движений
12–15	Одышка, тахикардия, невозможность выполнения тяжелой работы, нарушение координации движений
10–12	Тошнота, рвота, физическое усилие невозможно, паралич движений
6–10	Развитие коллапса, бессознательное состояние
5	Гибель в течение 6–8 мин

Кислородное голодание плохо переносится человеком и в тяжелых случаях может привести к серьезным нарушениям функций различных органов и систем. Очень чувствительными к гипоксии являются органы, в клетках которых велика интенсивность энергообмена: сердечная мышца, почки и, особенно, головной мозг. Функциональная состоятельность головного мозга целиком зависит от непрерывного снабжения его кислородом.

Мозг, составляя 2–3% от массы тела, утилизирует около 20% всего потребляемого организмом кислорода. Нормальная скорость кровотока в мозге составляет 50–60 мл/(мин · 100 г ткани), а скорость поглощения кислорода — около 3,5 мл/(мин · 100 г ткани). Собственно нейроны составляют 5% от общей массы мозга, но утилизируют более 25% кислорода, потребляемого мозгом. Интенсивность утилизации кислорода нейронами — 350–450 мкл O₂/мин, а глиальными клетками — около 60 мкл O₂/мин. До 90% вырабатываемой и потребляемой энергии расходуется на поддержание электрохимического градиента возбудимых мембран и на метаболизм биологически активных веществ, участвующих в передаче нервных импульсов.

При полной аноксии «местных» запасов кислорода (7–10 мл) мозгу хватает лишь на 10–12 с. Неудивительно, что сознание, как функциональный феномен, утрачивается уже в течение нескольких секунд полной аноксии мозга. Необратимые изменения нейронов наступают позже, спустя 4–5 мин после полного прекращения снабжения мозга кислородом.

Другие органы и ткани, расходуя энергию в основном на обеспечение пластического обмена (процессы синтеза и разрушения структурных элементов живого), способны переживать (хотя и с нарушениями функций) нехватку кислорода в течение нескольких часов.

1.3. ПОРАЖАЮЩИЕ ФАКТОРЫ ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ

Согласно данным мировой статистики, до 60–70% людей погибают при пожарах именно из-за ингаляции токсичных веществ. Гибель людей на пожарах вызвана, прежде всего, летучими продуктами горения различных материалов, а также токсичными компонентами дымов (аэрозолей), образующихся в конкретных условиях пожара (табл. 4).

Таблица 4

Причины летальности и ее уровень на пожарах
(по В. С. Иличкину, 1993)

Вредный фактор пожара	Уровень летальных исходов, %
Высокая температура	18
Оксид углерода	48
Сочетанное воздействие оксида углерода и цианидов	16
Комбинированное воздействие оксида углерода, высокой температуры и других факторов	18

Для выхода из задымленного помещения большое значение имеет способность человека ориентироваться в нем. Образующийся при пожарах дым представляет собой сложный газопаро-аэрозольный комплекс, неоднородный и очень изменчивый по происхождению и составу, т. е. не просто аэрозоль (дым, туман) в привычном понимании. Твердые частицы, присутствующие в дыме, значительно ухудшают видимость, что затрудняет действия людей. Так, у человека, знакомого с обстановкой, расстояние срыва видимости в дыму равно 13 м, а в незнакомом помещении человек в условиях задымленности ориентируется только на расстоянии 4 м. С другой стороны, наличие дыма, в некотором смысле, является положительным моментом, поскольку свидетельствует о возникновении пожара. В 30% случаев люди, находящиеся в помещении, узнают о пожаре именно по запаху дыма.

Горение материалов может быть полным и частичным. Газообразные продукты полного сгорания обычно менее опасны, чем соединения, образующиеся при термодеструкции или неполном сгорании (пиролизе). Предпринимались попытки судить об относительной токсичности и потенциальной опасности продуктов термодеструкции различных материалов по времени гибели животных в условиях ингаляционной затравки (табл. 5).

Таблица 5

Сроки гибели животных при экспериментальной затравке продуктами термодеструкции некоторых материалов

Материал	Время до наступления гибели мышей, мин
Модакрил/рейдон	4,6
Шерсть	7,6
Полиэфирное волокно	9,4
Кожа натуральная	10,2
Хлопок	11,9
Нейлон	13,1
Полиуретан	13,8
Поливинилхлорид	16,8
Полистирол	20,0

Токсичность продуктов горения широко используемых материалов возрастает в ряду: нейлон < хлопок < древесина < полиэфирные пластмассы < шерсть. Примерно такой же ряд эти вещества образуют по способности к возгоранию. Наиболее пожароопасными являются хлопок и шерсть, но у шерсти температура горения ниже, чем у других материалов (табл. 6).

Таблица 6

Теплота возгорания и температура пламени некоторых материалов

Материал	Теплота возгорания, кДж/г	Температура пламени, °С
Хлопок	18,9	860
Шерсть	21,0	680
Полиэфир	24,8	700
Полиамид	29,4	875
Полиакрил	36,1	850
Полипропилен	44,1	840

Летучие продукты, выделяющиеся при горении, чаще всего представляют собой сложные многокомпонентные системы, состоящие из многих химических веществ как в газообразной, так и аэрозольной форме. В составе газообразных продуктов горения и аэрозольных смесей встречаются вещества с разной биологической активностью, в том числе принадлежащие к высоким классам токсичности и опасности.

Среди ядовитых продуктов горения наибольшую опасность представляют оксид углерода (угарный газ), диоксид углерода (углекислый газ) и различные оксиды азота. Однако не всегда их наличия в смеси пожарных газов достаточно для угрозы жизни и здоровью людей.

Пристальный интерес в последние годы вызывают все чаще встречающиеся в смесях продуктов горения так называемые «минорные компоненты»: акролеин, алифатические и ароматические углеводороды, фторуглероды, бициклофосфаты, полихлордибензодиоксины. Их роль в патогенезе токсического процесса до конца не установлена. Однако уже то, что они в большинстве своем являются опасными токсикантами с выраженным резорбтивным действием, требует особого внимания к их присутствию в воздухе в зонах горения.

При пожарах могут образовываться вещества в очень реакционно-способной свободнорадикальной форме. Анализ проб дыма, взятых при 100 пожарах, выявил содержание в них свободных радикалов, которые, как установлено, затрудняют насыщение крови кислородом. Одновременное действие оксида углерода и свободных радикалов может приводить к смерти пострадавшего при том, что содержание карбоксигемоглобина в крови не достигает «летальных» величин. Состав радикальных реагентов неоднороден, но в них всегда присутствуют активные формы кислорода. Свободные радикалы «живут» до 20 с и, следовательно, у них вполне достаточно времени для взаимодействия с биоструктурами. Такое взаимодействие, например, в легких может вызывать острые нарушения в клетках аэрогематического барьера. Процессы, развивающиеся в тканях легких через 6–24 ч, также причинно связаны с влиянием свободнорадикальных реагентов. Образующиеся при горении органических соединений углерод-активированные и кислородные радикалы, реагируя с оксидом азота, продуцируют новые свободные радикалы с большей продолжительностью жизни. При термодеструкции целлюлозы

идентифицирован полустабильный радикал диоксиэтан, который при дальнейшем распаде способствует генерации углерод-содержащих радикалов.

Свободные радикалы могут появляться даже при не очень высоких температурах: в течение первых 5 мин низкотемпературного пожара концентрация свободных радикалов может втрое превысить содержание в газовой среде оксида углерода. Отсюда — необходимость при ликвидации пожара пользоваться средствами защиты органов дыхания даже при незначительной задымленности.

Токсикологическая оценка продуктов горения различных материалов и токсичных компонентов аэрозолей (дымов, туманов) позволяет констатировать, что среди токсикантов, воздействующих на человека в условиях пожара, присутствуют вещества, обладающие всеми известными видами токсического действия.

1.3.1. Газообразные продукты горения

Современные методы химического анализа позволяют идентифицировать в продуктах горения десятки химических соединений. Например, термическое разложение древесины способно дать до 200 веществ, поливинилхлорида — до 75. В табл. 7 представлены наиболее распространенные токсичные газы и их источники при горении.

Таблица 7

Основные химические соединения дыма и их источники при пожарах
(по W. A. Burgess и соавт., 1975)

Химические соединения	Источник
Оксид углерода	Неполное сгорание органического материала (обнаруживается при всех пожарах)
Диоксид углерода	Полное сгорание органического материала
Синильная кислота	Горение шерсти, искусственного шелка, нейлона, полиуретана, других отделочных материалов
Диоксид азота	Горение азотсодержащих материалов, нитроцеллюлозы, древесины, шерсти, хлопка
Диоксид серы	Горение углеводородов (бензин, керосин)
Альдегиды (акролеин)	Горение целлюлозных материалов, углеводородов (бензин, керосин)
Фосген	Горение пластмасс (обои, панели, электроизоляция), пиролиз фреонов
Хлористый водород	Пиролиз полимерных материалов (поливинилхлорид)
Фтористый водород	Пиролиз полимерных материалов

Расчетные смертельные концентрации возможных компонентов дыма для человека представлены в табл. 8.

Таблица 8

Расчетные смертельные концентрации газообразных продуктов горения для человека при воздействии в течение 30 мин
(по С. J. Hilado, H. J. Cumming, 1977)

Вещество	ЛС ₅₀ при 30 мин экспозиции, р. р. т. *
Аммиак (NH ₃)	55000
Оксид углерода (CO)	8300
Диоксид серы (SO ₂)	8000
Хлористый водород (HCl)	7700
Фтористый водород (HF)	4600
Синильная кислота (HCN)	200
Диоксид азота (NO ₂)	180

* р. р. т. или ч/млн — это количество газа в миллилитрах, содержащееся в 1 м³ воздуха (или одна часть газа на 1 млн частей воздуха).

На людей при пожарах действуют чаще смеси веществ, и токсический эффект определяется содержанием токсичных компонентов и характером их сочетанного действия на организм.

В смесях продуктов термодеструкции присутствуют опасные вещества с высокой биологической активностью. К числу таких соединений относятся оксид углерода, цианистый водород, хлороводород, оксиды азота, акролеин, фосген, диоксины. Но реальная опасность создается только тогда, когда концентрации их в зоне горения достигают значимых уровней, что зависит от конкретных характеристик пожаров.

Среди токсикантов преобладают вещества общеядовитого и пульмонотоксического действия.

Оксид углерода (угарный газ). Главенствующую роль в ряду летучих ядовитых продуктов горения играет бесцветный, без запаха газ, называемый угарным (химическая формула — CO, химическое название — оксид углерода). Многочисленные экспериментальные данные, клинические наблюдения, результаты судебно-медицинской экспертизы свидетельствуют о ведущей роли CO в токсическом действии продуктов горения полимерных материалов. Установлена корреляция параметров токсичности летучих продуктов с содержанием в них оксида углерода [Иличкин В. С., 1993]. Уровень его выделения может достигать

400–600 мг/г. Например, полное сгорание всего лишь 600 г дерева или хлопка в закрытом помещении площадью 15 м² приводит к насыщению воздуха опасными концентрациями угарного газа.

В табл. 9 представлены уровни СО при термическом разложении различных материалов.

Таблица 9

Выделение оксида углерода при горении различных материалов
(по В. С. Иличкину, 1993)

Вид материала	Количество оксида углерода, % от массы разложившегося материала
Полиэтилен высокого давления	8,94–12,12
Полипропилен	9,65–10,94
Полистирол	7,6–12
Акрилонитрил в сочетании с бутадиенстиролом	10,46–12,05
Поливинилхлорид	12,56–18,91
Пенополиуретан	12,21–15,42
Поликарбонат	15,86–17,22
Полиметилметакрилат	16,40–20,57

На выход оксида углерода влияет как химический состав материала, так и конкретные условия его горения. Оксид углерода, прежде всего, образуется при неполном сгорании углеродсодержащих веществ, т. е. в условиях недостатка кислорода в зоне горения; медленное горение способствует повышению выхода угарного газа.

Считается, что концентрация оксида углерода в пределах 1 об.% является абсолютно смертельной, в то же время известно, что максимальное содержание СО во время пожаров в зданиях достигает 1,3–5,6 об.%. Судя по результатам патологоанатомических исследований, проведенных в Великобритании, у половины погибших на пожарах оксид углерода присутствует в крови в летальных концентрациях [Wolley W. D., Fardell P. Y., 1982; цит. по В. С. Иличкину, 1993]. В условиях реальных пожаров сразу, т. е. буквально в первые минуты, концентрации вредных газов во много раз превышают допустимые, в частности по оксиду углерода — более чем в 12 раз.

Диоксид углерода (углекислый газ, СО₂). При горении многих материалов наблюдаются высокие уровни выделения не только

СО, но и СО₂, являющегося конечным продуктом окисления углерода. Углекислый газ, или диоксид углерода, — бесцветный газ, слегка кисловатого вкуса и запаха, примерно в полтора раза тяжелее воздуха. Будучи естественным стимулятором дыхания и сердечной деятельности, этот газ, учащая и усиливая дыхание, способствует более интенсивному проникновению в организм других летучих продуктов из зараженной атмосферы в условиях пожара. И хотя СО₂ относится к веществам малотоксичным, повышение его содержания в воздухе до 5 об.% резко усиливает одышку, но все же позволяет осуществить эвакуацию людей. Немедленная потеря сознания наступает при концентрации диоксида углерода в пределах 20 об.%. Обычно высокое содержание СО₂ при пожарах связано с пониженным содержанием О₂ в воздухе; это сочетание тем более может способствовать быстрой смерти, так как сами по себе большие концентрации СО₂ могут угнетать дыхательный центр. При термодеструкции взрывчатых веществ в атмосферу могут попасть очень значительные количества СО₂. Патология у людей в этих условиях может быть сходной с так называемой «пороховой» болезнью, описанной при отравлении взрывными (пороховыми) газами.

Цианистый водород (HCN). Цианистый водород — одна из составных частей токсичных летучих продуктов горения различных материалов — является чрезвычайно токсичным веществом. Возможны случаи молниеносных форм отравления при высоких концентрациях токсиканта. При высоком уровне содержания HCN в воздухе вероятность отравления весьма велика, даже если органы дыхания защищены, так как токсикант может проникать в организм через открытые участки кожи. Этому могут способствовать высокая внешняя температура и влажность кожи. Термическое разложение и пламенное горение азотсодержащих материалов (шерсть, полиакрилонитрил, пенополиуретан, полиамиды, полиимиды, некоторые сорта бумаги и бумажных изделий) являются причиной появления цианистого водорода в окружающей атмосфере. Наиболее значимые источники циановодорода — шерсть, бумага и полиакрилонитрил. Выделение HCN происходит при сгорании нейлона, смол с мочевиной и меламином, полиуретана, полиакриламида, полиизоциануратов, ароматических полиаминов. В помещении объемом около 30 м³ при 800° С 1 кг акрилонитрила способен выделить HCN в абсолютно смер-

тельной концентрации и вызвать гибель человека уже через несколько минут [Иличкин В. С., 1993].

Выход HCN из указанных материалов зависит от конкретных условий горения (термического разложения) полимерных материалов. Известно, что он повышается по мере роста температуры горения. Кроме того, выделению HCN способствует низкая концентрация кислорода в результате малого притока воздуха в зону реакций термоокислительного разложения.

Когда анализируется опасность HCN как продукта термоокислительной деструкции, надо учитывать известное свойство HCN — выраженную способность сорбироваться, особенно пористыми материалами. В частности, пары HCN, толуилендиизоцианата могут сохраняться в порах несгоревшего пенопласта иногда до нескольких суток. Описаны случаи отравлений работающих по ликвидации последствий пожаров, когда спустя 1–2 сут после катастрофы проводилась разборка несгоревшего пенополиуретана.

В ряде экспериментов получены данные, свидетельствующие о сложной динамике выделения HCN из пенополиуретановых материалов. В частности, значительная часть HCN находится в составе летучих продуктов, которые адсорбированы на поверхности твердых и жидких частиц смолы. Это обстоятельство обуславливает и то, что яд может быть в полной мере задержан противодымными фильтрами.

Иитрилы и изонитрилы. Наряду с цианистым водородом, типичным представителем общеядовитых токсикантов, в продуктах горения встречаются и другие цианиды, в частности изоцианаты, которые по характеру своего действия не относятся к общетоксическим агентам, а выступают как вещества раздражающего и пульмонотоксического действия. При горении пенополиуретанов всегда можно констатировать появление в зоне горения летучих соединений со свободными изоцианатными группами (NC=O).

По мере возрастания концентрации указанных веществ во вдыхаемом воздухе (3,5–7,0 мг/м³), явления раздражения глаз, верхних дыхательных путей сменяются серьезными признаками поражения дыхательной системы вплоть до развития токсического отека легких.

Хлористый водород (хлороводород, HCl). Хлористый водород — бесцветный газ с резким запахом, при поглощении влаги образует туман, состоящий из мельчайших капелек соляной кислоты.

Его выраженное аллогенное действие за счет способности раздражать рецепторы кожи, глаз, верхних дыхательных путей приводит в условиях пожара к резкому изменению поведения людей, панике, дезориентации. Это же обстоятельство затрудняет спасательные работы при ликвидации последствий техногенных аварий.

Хлороводород образуется при горении хлорсодержащих полимеров, особенно поливинилхлорида (ПВХ). Выделение токсиканта начинается при сравнительно низких температурах и усиливается по мере повышения температуры горения. Хлороводород находится в виде газа или аэрозоля, частично адсорбируется на твердых частицах дыма. Считается, что наиболее опасной для человека является газообразная форма хлороводорода.

Проводились работы по оценке выхода хлористого водорода из ПВХ с целью отработки гигиенических регламентов. Теоретический выход ядовитого газа при термическом разложении ПВХ может достигать 58–60% от массы полимера. В реальных же условиях пожара образование токсиканта оказывается значительно ниже. На выделение HCl влияют конкретные условия возгорания, расположение материала по отношению к источнику возгорания, форма изделия и ряд других факторов. Практически даже из 200 г ПВХ при сгорании его в закрытом помещении объемом в несколько кубических метров образуется количество HCl, достаточное для гибели людей в течение весьма короткого времени. Следует заметить, что в отделке обычного гостиничного номера используется до 8 кг ПВХ.

В спектре поражений людей на пожарах ингаляционные интоксикации, вызванные воздействием HCl, могут занимать существенное место. Однако проблема отравлений на пожарах именно хлороводородом требует дальнейшего углубленного изучения, так как трудно имеющуюся патологию связать только с воздействием HCl в связи с наличием в смеси продуктов горения других токсичных газов.

Фторсодержащие соединения. При термодеструкции полимерных материалов в летучих продуктах горения возможно появление фтористого водорода (HF). По токсическим эффектам он очень близок к хлороводороду, но гораздо более агрессивен и

токсичен. Выделяется HF при горении и термическом разложении фторсодержащих полимерных материалов, которые используются как электроизоляторы. При горении фторопластов образуется токсичный дым, содержащий наряду с HF такие высокотоксичные фториды, как карбонилфторид (фторфосген, COF_2), перфторизобутилен (октафторизобутилен, $(\text{CF}_3)_2\text{C}=\text{CF}_2$) и многие другие. Токсичность перфторизобутилена, например, сопоставима с токсичностью фосфорорганических отравляющих веществ.

Оксиды азота. Горение азотсодержащих полимерных материалов (нитроцеллюлозы, пенополиуретанов, полиамидов) может сопровождаться появлением в окружающей атмосфере оксидов азота, среди которых наибольшее патогенетическое значение имеют монооксид, диоксид и тетраоксид азота. Оксиды азота и некоторые другие компоненты дыма, являясь чрезвычайно токсичными веществами, обладают выраженным раздражающим действием. Гибель человека вследствие их воздействия, в отличие от отравлений синильной кислотой или оксидом углерода, наступает через несколько часов, иногда суток, из-за развития отека легких, альвеолита, бронхопневмонии.

При горении рентгеновской пленки в воздух выделяются оксиды углерода и оксиды азота; их совместное действие на организм может привести к тяжелым последствиям и даже гибели. Именно так объяснили гибель 125 человек в результате пожара в клинике г. Кливленда, когда сгорели большие запасы рентгеновской пленки. Вместе с тем исследования газовой среды позволяют сделать вывод, что в условиях реальных пожаров оксидов азота образуется сравнительно мало. Другое дело — пожары на крупных химических производствах, когда вполне вероятно поступление в атмосферу оксидов азота в значимых концентрациях.

Карбонилхлорид (фосген). Ряд хлорсодержащих полимерных материалов, в том числе и поливинилхлорид, при термоокислительной деструкции способны поставлять в атмосферу в зоне горения карбонилхлорид (COCl_2), известный под названием фосген. В продуктах горения он встречается практически всегда, но далеко не всегда в опасных концентрациях, провоцирующих проявление пульмонотоксичности.

Альдегиды и кетоны. Исследования газовой среды реальных пожаров показали, что практически во всех взятых пробах присутствуют пары акролеина (акриловый альдегид,

$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CHO}$) в концентрациях вполне достаточных, чтобы вызвать различные отравления: от легких, проявляющихся симптомами раздражения конъюнктивы, слизистых верхних дыхательных путей до очень тяжелых со смертельным исходом. Обладая раздражающим, пульмонотоксическим, общеядовитым и нейротоксическим характером действия, этот компонент формирующегося при пожарах газопароаэрозольного комплекса заслуживает самого пристального внимания.

Полиэтилен, полипропилен, древесина, полиметилакрилат, бумага, ряд нефтепродуктов являются типичными источниками акролеина при своем горении. Более того, особые условия горения этих материалов без достаточного доступа воздуха (так называемое беспламенное горение при температурах ниже 650°C) способствуют более интенсивному выходу акролеина, настолько серьезному, что можно сделать вывод о большей опасности акролеина в этих условиях, чем даже оксида углерода.

Наряду с акролеином из перечисленных материалов при горении выделяются и другие альдегиды — формальдегид, ацетальдегид, ядовитость которых не нуждается в дополнительных доказательствах.

Раздражающее, общетоксическое действие, выраженная избирательная токсичность (нейротоксичность, окулотоксичность, гепатотоксичность) требуют особо строгого подхода к регламентированию содержания альдегидов в окружающей атмосфере. То же можно сказать и об обязательной отработке регламентов безопасности при проведении работ по ликвидации последствий пожаров с вероятным выходом альдегидов в воздух зоны возгорания.

Бензол и гомологи бензола. Алифатические и ароматические углеводороды часто являются составляющими летучих продуктов горения полимерных материалов как природного, так и синтетического происхождения. Ароматические углеводороды (бензол и его гомологи, например, стирол — винилбензол) образуются преимущественно при горении ПВХ, полистиролов и других полимерных материалов. Бензол, зарекомендовавший себя как высокотоксичное вещество, является важнейшим промежуточным продуктом в процессах карбонизации и образования сажи.

Пары ароматических углеводородов могут представлять значительную опасность в силу их способности вызывать внезапные острые ингаляционные отравления, нередко с летальным

исходом. Будучи неэлектролитами, они выступают как вещества, обладающие неспецифическим наркотическим действием; при этом неэлектролитное действие производных бензола качественно может отличаться от такого же действия алифатических углеводородов. В условиях пожара наибольшую опасность представляет именно наркотическое действие этих веществ.

Серосодержащие продукты горения. При горении серосодержащих материалов существует реальная возможность появления в воздухе в зоне горения таких высокотоксичных веществ, как сернистый ангидрид (диоксид серы, сернистый газ, SO_2) и сероводород (H_2S). Выделяются они при горении шерсти, войлока, полисульфонов, резины и других материалов, содержащих в своем составе серу.

Известно, что H_2S при высоких температурах окружающей среды (выше 500°C) образуется при взаимодействии серы и водорода. В присутствии аэрозольных частиц образовавшийся сероводород быстро окисляется до SO_2 при наличии атомарного и молекулярного кислорода в окружающей среде. Все реакции с SO_2 в воздухе приводят к образованию аэрозолей сульфатов. Смесь паров серы и кислорода взрывоопасна. При высоких температурах (800°C и выше) из смеси углерода с серой синтезируется сероуглерод CS_2 . Во время лесных пожаров в атмосферу попадает оксидосульфид углерода (COS). Считается, что основное количество газообразных соединений серы образуется в результате сжигания угля и нефтепродуктов. Иными словами, возможны все пути поступления в воздух в зоне горения летучих производных серы в газообразном состоянии и в виде аэрозолей.

Учитывая, что в реальных условиях пожаров в зоне горения эти газы могут присутствовать в достаточных для провоцирования интоксикаций концентрациях, необходимо глубокое изучение конкретных частных токсических ситуаций с целью выработки строгих гигиенических регламентов пребывания в атмосфере H_2S , SO_2 и других газообразных соединений серы.

Галогенированные полициклические ароматические углеводороды. В эту группу веществ входят галогенированные диоксины, бензофураны, бифенилы. При пиролизе материалов на основе хлорорганических соединений в воздух попадают диоксины, относящиеся к чрезвычайно токсичным и опасным веществам. Ряд из них относят к суперэкоксикантам. История знакомства человечества с ними насчитывает не так уж много лет, зато она

насыщена примерами трагических последствий как для жизни отдельных индивидуумов, так и всей человеческой популяции, биогеоценологической системы в целом. Вследствие выброса в окружающую среду токсичных веществ в результате термодеструкции различных синтетических материалов серьезную тревогу вызывает накопление диоксинов, цианидов, оксида углерода, фосфорорганических веществ и других веществ в прилегающих к очагам пожаров территориях. Экологическая опасность многих групп токсикантов усиливается вследствие их высокой устойчивости к воздействию физико-химических факторов окружающей среды и медленной биодеструкции.

Диоксины — абсолютно уникальные вещества. Специально их никто не производит, они образуются как побочные продукты высокотемпературных химических реакций с участием хлора и попадают в окружающую среду с продукцией или отходами многих технологий. Данные ксенобиотики представляют собой группу химических соединений, характеризующихся наличием хлора, связанного с атомами углерода.

В большую группу диоксинов и диоксиноподобных соединений входят как сами трициклические ароматические соединения (полихлорированные дибензодиоксины и дибензофураны), так и полихлорированные бифенилы, поливинилхлорид и ряд других хлорсодержащих веществ. Особую опасность для человека и окружающей среды представляют тетра-, пента-, гекса-, гепта- и октозамещенные диоксины.

Появление диоксинов в окружающей среде носит исключительно антропогенный характер. Долгое время источником их в природе считались лесные и степные пожары в местностях, где растительность обрабатывалась хлорсодержащими фитотоксикантами. Для образования диоксинов необходимо сочетание трех условий: наличие органических веществ, хлора и высокой температуры. Термическое разложение технических продуктов, сжигание осадков сточных вод, муниципальных и других небезопасных при сгорании промышленных и бытовых отходов (например, полихлорированные бифенилы и изделия из ПВХ, целлюлозно-бумажная продукция и пластические массы) сопровождаются образованием экологически опасных количеств диоксинов. В особенности это касается аварийной обстановки, в частности, при пожарах на производстве.

Имеются данные, что сгорание при пожаре в г. Холмсунде (Швеция) больших количеств ПВХ и пластиковых ковров привело к загрязнению окружающей среды полихлорированными дибензодиоксинами и полихлорированными дибензодифуранами с составом изомеров, близким к выбросам установок по сжиганию отходов.

В условиях высоких температур процесс образования диоксинов из хлорсодержащих материалов может схематично происходить в две стадии: начавшись с возникновения хлорбензолов (первая стадия), он в дальнейшем сводится к преобразованию в присутствии кислорода при более низких температурах сначала в фенолы и дифениловые эфиры, а затем в смесь полихлорированных дибензодиоксинов и полихлорированных дибензодифуранов.

Обнаружено образование различных хлорбензолов и полихлорированных бифенилов при термическом разрушении хлоралканов и хлоруглеводородов на воздухе и в инертной атмосфере при 300–700° С. В 1980-х годах были получены прямые свидетельства превращения ПВХ и других хлорорганических полимеров в смесь полихлорированных дибензодиоксинов и полихлорированных дибензодифуранов как в мусоросжигающей печи, так и в модельных, в том числе пиролитических условиях [Милаш В. В., 2005]. Количество полихлорированных дибензодиоксинов и полихлорированных дибензодифуранов, образующихся в присутствии кислорода, в 10–1000 раз больше, чем в пиролитических условиях.

В последнее время стало известно, что в термические процессы, сопровождающиеся возникновением заметных количеств диоксинов, включаются не только хлорароматические (полихлорбензолы, полихлорированные бифенилы, хлорфенолы и их соли, полихлорированные дифениловые эфиры), но и хлоролефиновые соединения.

Бытует точка зрения, что диоксины образуются во всех высокотемпературных процессах, в которых участвуют углерод и любые соединения хлора в любом валентном состоянии. Катализаторами в таких сложных гетерогенных системах оказываются как металлические поверхности, так и поверхность частичек летучей золы.

Разнообразие химической структуры диоксинов определяется числом атомов и типом галогена, возможностью изомерии.

В настоящее время насчитывается несколько десятков семейств этих ядов, а общее число соединений превышает 1 тыс.

Уксусная кислота. Среди летучих продуктов горения довольно часто встречаются пары уксусной кислоты. Поставщиком их является, прежде всего, горение древесины, ПВХ и ряда других полимерных материалов. Концентрации уксусной кислоты 2000—3000 мг/м³ переносимы не более 3 мин в силу выраженного раздражающего эффекта.

В литературе есть сведения, что среди газообразных компонентов горения или пиролиза различных материалов могут встретиться вещества высоких степеней токсичности неизвестного строения, плохо поддающиеся изучению и идентификации [Clarke F. V. et al., 1985; цит. по В. С. Иличкину, 1993]. Такие вещества могут быть сложными гетероциклическими соединениями. В частности, в 1977 году Y. Petajan и соавт. при изучении процесса пиролиза так называемого огнезащитного пенополиуретана был констатирован выход бициклических органических фосфатов весьма необычного строения. Предполагается, что их образование связано с химическим взаимодействием входящих в огнезащитные рецептуры фосфорсодержащих веществ и триметилпропана, являющегося одним из компонентов уретана. Это вещество обладает острой токсичностью и, выступая как серьезный нейротоксикант, вызывает психомоторное возбуждение, судороги, потерю сознания.

* * *

Подводя итог сказанному, можно заключить, что среди токсичных газов наиболее опасны те, которые при пожаре образуются в большем количестве. При этом они же обладают и наибольшей биологической активностью (оксид углерода, цианистый водород, диоксид азота и другие нитрогазы, хлористый водород, акролеин). Токсичность часто образующихся при горении сероводорода и акролеина сопоставима с токсичностью синильной кислоты. Считается, что угроза отравлений при пожарах возрастает с увеличением количества синтетических материалов, подвергшихся возгоранию.

1.3.2. Аэрозольная составляющая химических факторов пожаров

Токсичные факторы пожаров можно условно разделить на токсичные газы (летучие продукты горения различных материалов) и токсичные компоненты газопароаэрозольного комплекса, привычно называемого дымом. Последняя составляющая ядовитых продуктов, воздействующих на человека в условиях пожара, наименее изучена.

Аэрозоль — дисперсная система, состоящая из твердых частиц или капель жидкости, находящихся во взвешенном состоянии в газовой среде (обычно в воздухе). *Туман (морось)* — смесь газовой фазы и частиц жидкости. *Дым* — смесь газовой фазы и мельчайших твердых частиц.

Дымы и туманы представляют, таким образом, системы, состоящие из двух составных частей: газообразной среды и включенных в нее частиц определенного размера. Размеры частиц в аэрозолях колеблются от 10^{-8} мкм до нескольких микрометров. Причем в жидких аэрозолях они имеют шарообразную форму, а в твердых — они бесформенны. Надо понимать, что частицы указанной величины, но не распыленные в газообразной среде, образуют в случае твердых тел порошок, а в случае жидкостей — росу; частицы диаметром более 10 мкм образуют пыль. Частицы пыли опускаются в спокойном воздухе с возрастающей скоростью. Важно и то обстоятельство, что они не способны к диффузии. Частицы дымов, обладая очень незначительной массой, перемещаются в воздухе больше под влиянием воздушных течений, чем под действием силы тяжести; они участвуют в броуновском движении, легко диффундируют и практически не осаждаются в спокойном воздухе. Частицы дыма обычно не видимы невооруженным глазом и даже не всегда могут быть видимы под микроскопом. Тем не менее эти невидимые простым глазом твердые частицы вещества образуют непросматриваемую дымовую завесу, что связано не столько с их огромным количеством, сколько с их свойством отражать, преломлять, рассеивать или поглощать световые лучи. Вероятно, это обстоятельство значительно затрудняет поиск пострадавших и, следовательно, удлиняет время пребывания людей в атмосфере вредных газов и аэрозолей.

Весьма важно, что в одном аэрозоле могут оказаться частицы довольно разные как по величине, так и по массе. Каждая частица дыма или тумана представляет собой совокупность очень большого числа молекул — от десятков тысяч до миллионов и миллиардов. Вероятно, определенный вклад в сумму поражающих факторов пожаров вносит то обстоятельство, что при подходящих условиях капельки тумана, всегда окруженные атмосферой собственных паров, могут целиком испаряться и формировать «газовое облако». При иных условиях из отдельных частиц дымов и туманов путем их соединения в более крупные агрегаты может образовываться пыль.

Таким образом, «газовые облака», дымы и туманы являются родственными системами. Такие аэрозоли называются еще газодисперсными системами, так как они состоят из газовой составляющей и веществ, находящихся в мелкораздробленном (диспергированном) состоянии.

Важнейшей характеристикой аэрозолей является степень их дисперсности, т. е. степень измельчения вещества, которая выражается в размерах аэрозольных частиц (табл. 10). Именно размеры частиц влияют на все процессы, происходящие в организме. Степень дисперсности аэрозоля не остается постоянной даже для уже образовавшегося аэрозоля. При этом наблюдается явная тенденция к ее уменьшению (т. е. к увеличению размеров частиц), особенно для веществ с невысокой упругостью паров, и, наоборот, для легко испаряющихся веществ.

С. И. Склярченко и Н. И. Свешников (1934) разделяют дымы и туманы на две группы: высокодисперсные, неоседающие (размер частиц 0,001–0,1 мкм) и низкодисперсные, оседающие (0,1–10 мкм). Для сравнения — диаметр молекул в среднем равен 0,0001 мкм, или 10^{-8} см.

Конкретные условия способствуют тому, что одно и то же вещество может выступать в виде газового облака, дыма, тумана или даже пыли.

Частицы, из которых состоит дым, не имеют строгой постоянной формы. К примеру, более крупные частицы представляют собой чаще всего рыхлые образования, состоящие из отдельных кристалликов. В то же время наряду с рыхлыми встречаются и плотные частицы. Капельки же тумана всегда имеют шарообразную форму.

Газодисперсные системы

Газовые облака (смеси газов)	Дымы и туманы (аэрозоли)		Пыль
Отдельные молекулы одного вещества диаметром порядка 0,0001 мкм, распределенные в газообразной среде, состоящей из молекул другого вещества	Твердые (дым) или жидкие (туман) частицы диаметром от 0,001 мкм до 10 мкм, взвешенные в газообразной среде		Твердые или жидкие, быстро оседающие частицы, диаметром от 10 мкм до 100 мкм, взвешенные в газообразной среде
	Высокодисперсные (неоседающие) дымы и туманы	Низкодисперсные (оседающие) дымы и туманы	
	Диаметр частиц от 0,001 мкм до 0,1 мкм	Диаметр частиц от 0,1 мкм до 10 мкм	

Для искусственного получения аэрозолей (дымов и туманов) используют ряд методов, но все они сводятся к двум основным: дисперсионному (дробление твердых или жидких веществ на частицы, распределенные в газообразной среде) и конденсационному, или методу сгущения (соединение молекул паров вещества внутри содержащей их газообразной среды в частицы дыма или капельки тумана).

В конкретных условиях пожара аэрозоли, вероятно, формируются различными путями. Конденсационное формирование дымов и туманов на пожарах происходит за счет химических реакций в газообразной среде, чему может способствовать наличие влаги и множества химических соединений в воздухе зоны возгорания. Отдельные молекулы реагирующих газов или паров вступают в химическое взаимодействие. Если при этом получается малолетучее вещество, то молекулы его, быстро насытив окружающее пространство, могут соединяться друг с другом с образованием частиц дыма или капелек тумана. К примеру, если в воздухе есть хлористый водород и аммиак, то возможно образование хлористого аммония. Последний, отличаясь незначительной упругостью пара (плотностью пара по воздуху), выделяется почти целиком в виде твердых частиц, взвешенных в газообразной среде. Если же продукт реакции при данных условиях окружающей среды (температура, давление и др.) является газом или летучей жидкостью, то образования аэрозоля не происходит.

Одним из компонентов, наиболее часто участвующих в образовании дымов, туманов (аэрозолей), является водяной пар, всегда находящийся в атмосфере в больших или меньших концент-

рациях. В частности, к дымообразующим реакциям с участием водяного пара относятся процессы образования малолетучих или гигроскопических кислот из их ангидридов, а также процессы гидролиза и гидратации. Например, фосфорный ангидрид с парами воды дает фосфорную кислоту, которая при дальнейшем поглощении влаги из окружающей атмосферы образует туман, состоящий из мельчайших капель разбавленного раствора фосфорной кислоты.

На практике приходится встречаться и с более сложными процессами дымообразования, например с образованием дыма при неполном сгорании нефти или горении дымовых шашек и т. д.

Физические свойства аэрозолей (дымов и туманов). Дымы и туманы являются неустойчивыми системами. В них все время происходят процессы, обуславливающие постоянное изменение их свойств.

Аэрозоли характеризуются концентрацией и размерами частиц, образующих облако. Последняя характеристика очень важна, так как при одной и той же концентрации, в зависимости от размера частиц данного вещества, дым или туман обладает различной устойчивостью, токсичностью, способностью резорбироваться в органах дыхания и проникать сквозь противогаз.

Считается, что во всяком аэрозоле диспергированное вещество частично находится в виде капелек или мельчайших кристалликов, частично — в виде паров, так что весовая концентрация представляет собой суммарную концентрацию частичек дыма (или капелек тумана) и паров диспергированного вещества.

Суммарная поверхность 1 г вещества, если оно находится в виде аэрозоля, резко возрастает. В табл. 11 представлены величины удельной поверхности воды при разной степени дисперсности.

Наличие такой огромной удельной поверхности обуславливает большую адсорбционную способность аэрозолей. Этот факт имеет существенное значение и при анализе опасных для человека ситуаций, складывающихся во время различных пожаров.

Удельная поверхность воды в системах различной дисперсности

Дисперсная система	Число капель	Диаметр каплеь	Общая поверхность каплеь
1 г воды в виде крупного дождя	30	4 мм	15 см ²
1 г воды в виде мелкого моросящего дождя	3 млн	0,04 мм	1500 см ²
1 г воды в виде тумана	30 млрд	0,004 мм	15 000 см ² = 1,5 м ²

Доказано, что 1 л осажденной из дыма сажи содержит 50 см³ угля и 950 см³ воздуха, большая часть которого находится в адсорбированном состоянии. При этом адсорбированный воздух удерживается очень прочно и сильно уплотнен, т. е. уже упомянутые 950 см³, если их отделить от сажи и измерить объем уже при нормальных условиях, превратятся в 2,5 л воздуха. Получается, что каждая частица дыма или тумана окружена пленкой адсорбированного газа или пара. Считают, что это обстоятельство препятствует их слипанию.

Таким образом, под адсорбционной способностью аэрозоля понимают свойство его частиц как бы притягивать к своей поверхности и удерживать на ней молекулы газа. Частицы аэрозоля могут адсорбировать (поглотить) на своей поверхности значительное количество газа. Однако не все газы адсорбируются на поверхности частиц аэрозоля в одинаковой степени. Каждый аэрозоль обладает «соответствующей» избирательной способностью и адсорбирует различные газы в различной степени.

Из постоянных составных частей атмосферы (кислород, азот, диоксид углерода), а также из временно находящихся в ней, например, летучих продуктов горения различных материалов какой-нибудь один газ или пар обычно адсорбируется в больших количествах, чем другие компоненты смеси. Частицы аэрозолей могут адсорбировать весьма разнообразные вещества в молекулярной и ионизированной форме. Эти адсорбированные молекулы или ионы порою значительно изменяют свойства дыма или тумана. С точки зрения поведения аэрозолей в организме следует учитывать, что их частицы способны сорбироваться тканями, задерживаться в органах и тканях и не возвращаться более в газовую среду.

Адсорбционная способность имеет значение, так как затрудняет процесс коагуляции: чем больше адсорбционная способ-

ность аэрозоля, тем больше молекул осядет на поверхности частицы и тем плотнее будет пленка адсорбированного газа. Именно эта пленка помешает двум частицам соединиться при их столкновении, а следовательно, процесс коагуляции затрудняется. Иными словами, будет замедляться и процесс испарения летучих веществ. Это обстоятельство существенным образом может моделировать химическую обстановку, складывающуюся в условиях пожаров.

При анализе поведения аэрозолей в окружающей среде надо учитывать, что перемещение частиц в аэрозолях подвержено законам броуновского движения и влиянию силы тяжести. Например, частицы диаметром более 10 мкм (пыль) практически подвержены только действию силы тяжести, они падают с возрастающей скоростью, которая зависит от их массы, формы и от влажности среды. Частицы диаметром от 10 мкм до 0,1 мкм (оседающие дымы и туманы) подвержены как действию силы тяжести, так и толчкам молекул окружающей среды. Вследствие превалирования силы тяжести над воздействием молекул окружающей среды частицы этого размера оседают по закону Стокса с постоянной скоростью и практически не диффундируют. Для частиц диаметром менее 0,1 мкм (неоседающие дымы и туманы) скорость за счет столкновений с окружающими молекулами превышает скорость их падения под влиянием силы тяжести. Частицы таких размеров практически не оседают, находясь в интенсивном броуновском движении, они как бы участвуют в молекулярном движении газовой среды, следовательно, способны и диффундировать.

Когда обсуждают поведение аэрозолей в условиях повышенных температур окружающей среды, следует помнить, что в отличие от газов и паров, которые не поглощают световую энергию, туманы и дымы ее поглощают. При этом они нагреваются и, усиленно испаряясь, могут перейти в газообразное состояние.

Химические свойства дымов и туманов. Основные реакции, протекающие в газодисперсных системах, сводятся к трем видам:

- 1) реакции между частицами дымов и туманов и молекулами среды;
- 2) реакции между частицами двух аэрозолей при их смешивании;
- 3) реакции между частицами аэрозоля и массивным твердым или жидким телом.

Быстрее всего протекают реакции первого типа; реже встречаются и медленнее текут реакции второго типа; реакции третьего типа протекают еще медленнее и имеют место при соприкосновении частиц дымов и туманов с почвой, окружающими предметами, тканями тела, волокнами фильтра.

Одним из чрезвычайно важных процессов, происходящих в дымах и туманах, является укрупнение, или коагуляция, частиц. Частицы дымов и туманов диаметром меньше 0,1 мкм, находящиеся в броуновском движении, сталкиваются друг с другом и под действием сил молекулярного сцепления собираются в более крупные агрегаты. Этот процесс всегда имеет тенденцию к замедлению и к последующему прекращению. Если частицы окружены пленкой адсорбированного газа, то они образуют при коагуляции не плотные агрегаты, а хлопья. Поэтому и процесс коагуляции дымов называют *флокуляцией* (от англ. *flocus* — хлопья). Различие между коагуляцией тумана и дыма достаточно отчетливо: если мелкие капельки тумана с течением времени сливаются в более крупные капли, то частицы дыма образуют рыхлые хлопья.

К факторам, облегчающим коагуляцию, относят:

- ♦ повышение температуры, которое сопровождается увеличением числа столкновений между частицами;
- ♦ совмещение аэрозолей, в которых частицы могут нести заряды противоположного знака;
- ♦ внесение заряженных частиц в дым или туман, содержащий нейтральные частицы.

Следует учитывать, что высокие внешние температуры, свойственные условиям пожаров, несомненно сказываются как на образовании дымов, так и на их стабильности.

Из физики известно, что высокие температуры воздуха, так же как и очень низкие, являются фактором, понижающим стабильность аэрозоля. В частности, высокие температуры способствуют повышению упругости паров вещества, усиливают и ускоряют процесс испарения аэрозольных частиц — переход из аэрозольного состояния в парообразное. Таким образом, среди токсических поражающих факторов на пожарах превалируют все же летучие газообразные продукты горения различных материалов.

Итак, при пожарах на человека воздействуют не только ядовитые летучие продукты горения в газообразном состоянии, но и

летучие аэрозоли. Эти аэрозоли имеют очень сложное строение, по сути это газопароаэрозольные комплексы, постоянно меняющиеся по химическому составу и агрегатному состоянию их компонентов.

Токсикологическая оценка дымов очень трудна, кроме того, по сравнению с летучими ядовитыми газами, сведения о свойствах дымов весьма ограничены. Дымы, будучи многокомпонентной смесью, имеют в своем составе твердые частицы сажи, жидкие частицы смолы и влаги, твердые и жидкие частицы аэрозолей конденсации. При оценке вредного влияния дымов на пожарах следует также учитывать, что любые действия в задымленной атмосфере оказываются резко затрудненными.

Для представления о токсикологической значимости аэрозолей очень важно, что существует возможность химического взаимодействия между газами и аэрозольными частицами с образованием совершенно новых химических агентов, отличающихся по степени токсичности от веществ, вступающих в реакции. Как уже упоминалось, в дымах при пиролизе и горении полимерных материалов могут встречаться высокотоксичные соединения неожиданного строения, свойства которых еще недостаточно изучены. Физические взаимодействия между компонентами парогазоаэрозольного комплекса заключаются в явлениях адсорбции, десорбции тех или иных химических соединений. Например, при горении полимерных материалов на поверхности частиц дыма сорбируются такие высокотоксичные вещества, как цианистый и хлористый водород, и ряд других не менее опасных токсикантов. Твердые (жидкие) частицы аэрозоля при вдыхании могут выполнять транспортную роль по отношению к ядовитым газам. Есть предположения, что твердые частицы могут сорбировать и кислород, способствуя уменьшению его содержания во вдыхаемом воздухе.

«Судьба» частиц в организме во многом определяется их размером: крупные (> 5 мкм) оседают в верхних дыхательных путях, вызывая механическое и химическое раздражение слизистой оболочки; мелкие проникают глубоко и оказывают не столько местное, сколько резорбтивное действие. При вдыхании дыма возможно развитие бронхиолитов и альвеолитов, трудно поддающихся лечению и ведущих к формированию дыхательной недостаточности. При наличии большого количества частиц вполне вероятно механическая закупорка дыхательных путей.

Скопление частиц дыма в нижних отделах дыхательной системы может вызвать развитие тяжелых осложнений даже через несколько часов после выхода из зоны пожара. Причиной тому может быть десорбция молекул ядовитых газов, адсорбированных на частицах аэрозоля, во влажной среде организма. Некоторые десорбированные токсиканты в этих условиях могут как крепкие кислоты или щелочи оказывать провоспалительное действие, другие же могут быть ответственны за те или иные виды резорбтивных эффектов.

Твердые частицы могут иметь самостоятельное значение в развитии отравлений. Так, термическая деструкция политетрафторэтилена дает твердые частицы размером 1—3 мкм, имеющие химический состав, не сходный ни с какими другими соединениями фтора. С воздействием этих частиц связывают возникновение у людей так называемой полимерной лихорадки, которую можно смоделировать и в эксперименте.

Таким образом, ввиду контакта человека на пожарах с многокомпонентной смесью токсичных продуктов и при одновременном действии других поражающих факторов эффекты на уровне целостного организма носят характер комбинированных поражений. В опытах с модельными смесями и при клинических наблюдениях выявлены неоднозначные эффекты комбинированного действия газов. Токсические эффекты связаны с изменениями состава и концентрации газов и взвешенных частиц.

Исходя из изложенного, можно заключить, что вклад в токсический эффект аэрозольного компонента смеси продуктов горения может оказаться очень существенным, ничуть не меньше влияния на организм ядовитых газов. Об этом свидетельствует факт резкого снижения общетоксического эффекта от летучих продуктов горения пенополиуретана, фенопласта, полиуретанового герметика, если смесь полученных при термодеструкции ядовитых продуктов пропускается через противодымный фильтр.

Токсикологическая оценка многокомпонентных смесей преследует цель установить наиболее опасные (ведущие) компоненты, имеющие большую патогенетическую значимость в развитии поражений людей на пожарах. В системе токсикологической оценки продуктов термоокислительной деструкции должны быть предусмотрены методы, алгоритмы, технические приспособления и аппаратура для более полного представления о степени токсичности и опасности всего комплекса токсических агентов пожара.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕЗОРБЦИИ ТОКСИКАНТОВ В ЛЕГКИХ

2.1. ОСОБЕННОСТИ ВСАСЫВАНИЯ ГАЗОВ

В условиях пожаров токсичные вещества проникают в организм, прежде всего, через органы дыхания и, в гораздо меньшей степени, чрескожно. Путь проникновения вещества в организм определяется его агрегатным состоянием, конкретными условиями окружающей среды, морфологическими и функциональными особенностями «входных ворот», величиной площади всасывания.

Способность многих химических соединений переходить из одного агрегатного состояния в другое, находить оптимальные для себя условия существования в разных средах делает очень сложным прогнозирование характера резорбции тех или иных веществ и ее последствий для организма. Один и тот же токсикант, находящийся в газопарообразном состоянии, имеет очень высокий шанс резорбироваться в дыхательных путях, но это же вещество, растворенное в воде, может попасть в организм только через желудочно-кишечный тракт.

При анализе воздействия токсичных продуктов горения на организм исходят из фундаментальных положений токсикологии: характер и степень резорбции обусловлены особенностями организма, качественными и количественными характеристиками токсиканта, конкретными условиями окружающей среды.

Через дыхательные пути в организм поступают токсиканты, находящиеся в газообразном, парообразном, аэрозольном состоянии: галогенированные углеводороды, спирты, летучие соединения серы, азота, фосфора, мышьяка и другие, т. е. все описанные выше летучие продукты горения различных материалов. Дыхательные пути и альвеолярная ткань, где происходит газообмен, служат местом всасывания токсикантов. Всасывание через дыхательные пути — один из вариантов резорбции через слизистые оболочки. Эффективность всасывания через них определяется:

- ♦ агрегатным состоянием вещества (газ, аэрозоль, взвесь, раствор);
- ♦ количеством токсиканта;
- ♦ физиологическими особенностями слизистых оболочек в области аппликации ядовитых веществ (строение, кровообращение и т. п.);
- ♦ временными параметрами контакта с токсичными агентами;
- ♦ дополнительными факторами (особенности среды, ее изменения в период контакта с токсикантом и т. п.).

При ингаляционном поступлении яды быстро проникают в кровь. Это объясняется большой поверхностью легочных альвеол (~80 м²), незначительной толщиной альвеолярных мембран (~1 мкм), интенсивным током крови в легочных капиллярах (содержащаяся в легочных капиллярах кровь обменивается примерно за 1 с, при этом скорость кровотока возрастает с увеличением физической нагрузки).

Большинство летучих соединений всасывается в области альвеол. Проникновение их в организм происходит по законам диффузии. Вещества в газообразном состоянии, как правило, быстро поступают из альвеолярного воздуха в кровь. Концентрация токсиканта в оттекающей от легких крови пропорциональна концентрации его во вдыхаемом воздухе; скорость поступления веществ в кровь определяется растворимостью их в воде (в плазме крови). На скорость поступления веществ из воздуха в кровь влияет также липидорастворимость химических агентов, т. е. их способность растворяться в липидах мембран и липидах крови.

Количественная сторона процесса диффузии описывается законом диффузии Фика, который гласит, что диффузионный поток (m), т. е. количество вещества, проходящего через площадь слоя (A) за единицу времени, прямо пропорционален градиенту концентрации (ΔC) по обе стороны мембраны и обратно пропорционален толщине слоя (l). Уравнение закона Фика записывается так:

$$m = DA/l (C_1 - C_2) = DA/l \Delta C,$$

где D — коэффициент пропорциональности, или коэффициент диффузии, величина, зависящая от свойств среды и диффундирующего вещества.

Для газов это уравнение приобретает следующий вид:

$$m = KAl (P_1 - P_2) = KAl \Delta P.$$

В этом случае вместо концентраций веществ используют значения парциального давления газов (P), так как они пропорциональны друг другу. Парциальное давление газа в смеси пропорционально его объемному содержанию (закон Генри). Показатель K — это коэффициент диффузии Крога, или диффузионная проводимость; от D он отличается численным значением и размерностью.

Проницаемость аэрогематического барьера для кислорода принято называть *диффузионной способностью легких*. Она характеризуется количеством кислорода, переходящим из альвеолярного воздуха в кровь легочных капилляров, на единицу разницы его парциального давления. При вдыхании гипоксических газовых смесей диффузионная способность легких возрастает. Показатель K , например, для углекислого газа в 20–25 раз больше, чем для кислорода. Иными словами, углекислый газ диффундирует в 20–25 раз быстрее, чем кислород.

Динамика диффузии газов в легких, обусловленная законом Фика, выглядит следующим образом: сначала напряжение газа в крови быстро нарастает, а затем все медленнее приближается к парциальному давлению этого газа в альвеолах. В процессе диффузии градиент концентрации вдыхаемого газа уменьшается, и напряжение газов в крови сравнивается с парциальным давлением этих газов в альвеолах.

Диффузия газов из кровеносного русла в ткани подчиняется тем же законам. Когда достигается состояние равновесия в системе, продолжение ингаляции газа (пара) в прежней концентрации не приводит к увеличению содержания ксенобиотика в тканях.

Проходя через дыхательные пути, многие газы частично адсорбируются на поверхности трахеи и бронхов. Величина этой части зависит от способности химического соединения растворяться в тонком слое жидкости, выстилающей слизистую оболочку дыхательных путей и альвеолярный эпителий. Существует такая закономерность: чем хуже вещество растворяется в воде, тем глубже оно проникает в легкие. Это положение иллюстрируется данными, приведенными в табл. 12.

**Захват паров химических веществ
слизистой оболочкой трахеи кролика (*in vitro*)
(по С. А. Куценко, 2004)**

Вещество	Степень захвата, %*
Метилен хлорид	2,5
Галотан	6,7
Фреон-12	6,9
Трихлорэтилен	8,3
Толуол	10,6
Этиленоксид	13,9
Стирол	17,6
Этилацетат	17,7
Ацетон	21,9
Амиловый спирт	41,1
Ацетилацетон	45,8
Бутанол	48,2
Пропанол	54,0
Этанол	58,2
Диоксан	59,5
Метанол	68,6

* Степень захвата (P) рассчитывали как разницу входящей и выходящей из трахеи концентраций (C) газов: $P = \Delta C / C_{\text{вх}} \cdot 100\%$.

Процесс проникновения газов, паров в организм происходит путем смены конвекции, простой диффузии, растворения. Чтобы достичь альвеол, медленной диффузии не хватает, конвекция и растворение ускоряют процессы продвижения веществ по дыхательным путям и в целом по организму. Когда парциальное давление газа в окружающем и альвеолярном воздухе становится ниже, чем в крови (т. е. контакт с токсикантом прекращается), процесс меняет направление; тем самым организм начинает освобождаться от ядовитого газа. Используя эту закономерность, можно интенсифицировать процесс детоксикации путем создания форсированной вентиляции. В частности, при тяжелых поражениях оксидом углерода позитивный эффект может достигаться путем применения карбогена (смесь, содержащая 5–7% углекислого газа в воздухе или кислороде), так как гиперкапния стимулирует дыхание.

Закономерности сорбции ядов, находящихся в газо- и парообразном состоянии, во многом определяются степенью их растворимости в воде и липидах. Переход газа из альвеолы в кровоток осуществляется посредством диффузии, т. е. молекулы химических соединений поступают из газообразной среды в жидкую. В целом эффективность этого процесса зависит не только от степени их растворимости в крови, но и от градиента концентрации вещества между альвеолярным воздухом и кровью, состояния легочной ткани на данный момент времени, интенсивности кровотока в легких. Быстрота проникновения ядов в кровь и скорость развития острой интоксикации зависят от способности веществ растворяться в воде (в плазме крови).

Важно понимать, что растворимость вещества в крови отличается, порою очень существенно, от растворимости в воде. Растворимость газов в жидкостях зависит от температуры: чем выше температура, тем меньше растворимость. Состояние равновесия между кровью и газом при прочих равных условиях устанавливается тем быстрее, чем с большей скоростью растворяется газ.

Для газов или летучих веществ опасность острого отравления тем вероятнее, чем выше насыщающая концентрация (C_{20}), чем ниже смертельная концентрация (CL_{50}) и чем меньше коэффициент распределения пара или газа между кровью и воздухом (λ). В 1938 году Н. В. Лазарев предложил использовать для оценки вероятности интоксикации газами *коэффициент опасности внезапных острых ингаляционных отравлений (КОВОИО)*, который рассчитывается следующим образом:

$$\text{КОВОИО} = C_{20} / CL_{50} \cdot \lambda.$$

Если неизвестна величина λ , в формуле ее заменяют *коэффициентом распределения паров вещества между водой и воздухом*. При отсутствии данных о коэффициенте распределения паров вещества между водой и воздухом расчет КОВОИО можно произвести заменив в формуле λ , а при необходимости и C_{20} их выражениями через другие параметры:

$$\lambda = 62,3 ST/pM,$$

$$C_{20} = pM/18,3,$$

где S — растворимость вещества в воде в г/л, T — абсолютная температура, p — давление насыщенных паров в мм рт. ст., M — молекулярная масса.

В этом случае КОВОИО можно рассчитать по формуле:

$$\text{КОВОИО} = \rho^2 M^2 / 353348 \text{SCL}_{50},$$

а после логарифмирования:

$$\lg \text{КОВОИО} = 2 \lg \rho + 2 \lg M - \lg S - \lg \text{CL}_{50} - 5,55.$$

Если нельзя определить λ , вычисляют коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО), который равен C_{20}/CL_{50} . Этот коэффициент менее полезен, так как колебания величины λ для крови составляют не менее пяти порядков, а для воды еще больше, скорость же накопления вещества в организме зависит именно от λ .

Таким образом, чем меньше коэффициент распределения паров вещества между водой и воздухом, чем хуже токсикант растворяется в воде (в плазме крови), тем быстрее происходит насыщение крови токсикантом и наоборот. Высокая степень насыщения крови ядовитым газом приводит, в свою очередь, к повышению скорости развития интоксикации. Известно, что в случаях создания больших концентраций в атмосферном воздухе, например, бензина, бензола, дихлорэтана, гептана и других ядовитых газов, можно ожидать мгновенного развития острого отравления со смертельным исходом.

Для токсикантов, обладающих высокими значениями данного коэффициента, вероятность мгновенных отравлений практически равна нулю, так как насыщение крови ими происходит очень медленно. Таким образом, резорбция токсичных газов в условиях пожаров может ознаменоваться формированием широкого спектра ингаляционных поражений, включая и молниеносные формы химической болезни.

2.2. ОСОБЕННОСТИ РЕЗОРБЦИИ АЭРОЗОЛЕЙ

Как уже упоминалось выше, ингаляционно в организм могут поступать не только газы и пары, но и аэрозоли. Они тоже резорбируются в кровь. Основные закономерности этого процесса принципиально идентичны описанным для газов и паров. Однако всасывание аэрозолей имеет ряд особенностей, без учета которых нельзя достаточно полно составить представление о «судьбе» аэрозолей в организме. Практический интерес для врача представляет вопрос: «Какой процент из поступившего при вдыхании»

хании количества яда, находящегося в виде пыли, тумана или дыма в воздухе, задерживается в организме, и какой процент выдыхается обратно?».

В аэрозолях размеры частиц определяются, в частности, концентрацией распыленного в воздухе вещества: чем она больше, тем крупнее частицы аэрозоля. От размеров частиц зависит и их «судьба» в легких. Глубина проникновения аэрозолей в дыхательные пути в основном определяется степенью их дисперсности, но зависит также от уровня седиментации — оседания аэрозольных частиц на слизистые оболочки. Крупные частицы накапливаются в области верхних дыхательных путей, частицы средних размеров достигают более глубоких отделов дыхательной системы, а для мелких частиц аэрозолей нет препятствий, и они достигают поверхности альвеол.

Определение задержки газов (паров) и аэрозолей в организме осуществляют измеряя их содержание во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе, а процент задержки вычисляют по разнице этих величин. В табл. 13 приведены данные по задержке разных видов пыли, полученные счетным методом на добровольцах.

Таблица 13

Процент задержки пыли в дыхательных путях человека
(по Н. В. Лазареву, 1938)

Вид пыли	Уровень задержки пыли, %	
	Исследуемый № 1	Исследуемый № 2
Комнатная	12,8	17
Кварцевая	35,7	35
Угольная	43,2	36,2
Табачная	47	47,1

Уровень задержки частиц пыли и аэрозолей в дыхательных путях связан, прежде всего, со степенью дисперсности этих систем. Диспергирование напрямую определяет проявления биологической активности химических соединений: чем выше дисперсность, тем более активно вещество. Аэрозоли низкой дисперсности отличаются неустойчивостью, они оседают на поверхности дыхательных путей, при этом аэрозольные капельки сливаются (коагулируют). Аэрозоли высокой дисперсности более устойчивы — частицы их длительное время остаются во взвешенном состоянии и медленно оседают. Очень мелкий (менее

1 мкм) аэрозоль на альвеолярном эпителии практически не адсорбируется, а в большом количестве выдыхается. Высокодисперсные аэрозоли с частицами размером до 5 мкм оседают, главным образом, на стенках альвеол и бронхиол, среднedisперсные — в бронхах первого, второго и третьего порядков. Менее диспергированные аэрозоли оседают в верхних отделах дыхательных путей (носоглотке, трахее, крупных бронхах).

Как и для газов, резорбция аэрозолей тоже зависит от растворимости химических агентов в жирах и в воде. Липидорастворимые частицы легко и быстро проходят через биомембраны. Характер и интенсивность резорбции водорастворимых молекул зависят от размеров, наличия заряда и других свойств аэрозоля. Горячие (выше 60° С) ингалянты подавляют функцию мерцательного эпителия.

Особенности ингаляции дымов имеют важное значение для практической медицины. Поскольку частицы дымов оказываются способными к диффузии, можно предположить, что некоторые из дымов должны задерживаться в организме в весьма большом количестве, что резко усиливает их опасность для человека. Более того, по мере приближения дисперсности дымов к молекулярной возрастают качественные различия между разными дымами, т. е. прослеживается аналогия с тем обстоятельством, что токсиканты в газообразном и парообразном состоянии адсорбируются неодинаково.

Количество аэрозоля, сорбировавшегося на слизистой оболочке дыхательных путей, зависит от количества частиц в единице объема вдыхаемого воздуха, размера частиц, глубины и частоты дыхания. Квота резорбции вещества в легких определяется количеством сорбировавшегося аэрозоля на дыхательной поверхности легких.

Особенностью всасывания аэрозолей является феномен задержки аэрозоля в дыхательных путях. Задержка в большей мере зависит от глубины дыхания, в меньшей — от его частоты. С другой стороны, чем дольше аэрозоль пребывает в дыхательной системе, тем значительнее задержка, что характерно для крупнодисперсных аэрозолей.

Наряду с химическими и физико-химическими свойствами на биологическое действие аэрозолей существенное влияние оказывает состояние слизистых оболочек дыхательных путей, функциональная активность мерцательного эпителия и наличие

секрета в бронхах (вязкая мокрота затрудняет всасывание). В силу различной функции и строения слизистой оболочки в разных отделах дыхательного тракта, разным оказывается и всасывание аэрозоля. Наиболее интенсивно всасывание происходит в альвеолах.

Особенности устройства капиллярной и лимфатической систем легких также оказывают влияние на степень резорбции токсикантов, находящихся в газообразной и аэрозольной форме. Многие химические соединения по лимфатической системе могут попадать в лимфатические узлы и там задерживаться на длительные сроки (депонирование веществ в дыхательных путях и легких), постепенно поступая оттуда в легочный кровоток.

ПРОДУКТЫ ГОРЕНИЯ ОБЩЕЯДОВИТОГО ДЕЙСТВИЯ

Продукты горения различных материалов неоднородны по виду токсического действия и представляют весь известный спектр токсических эффектов. Наиболее опасны те из них, которые способны существенно и быстро блокировать процессы биоэнергетики, нарушать функцию дыхательной системы, дезорганизовывать нервную, гуморальную регуляцию деятельности органов и систем. В связи с этим при изложении частной патологии, развивающейся от воздействия токсичных дымов и газов, вполне оправдано первоочередное внимание к веществам общеядовитого действия. Общеядовитым называется действие химических веществ на организм, сопровождающееся повреждением биологических механизмов энергетического обеспечения процессов жизнедеятельности. В свою очередь, общеядовитыми называются вещества, которые при остром воздействии на организм вызывают нарушение процессов энергетического обмена.

Химические соединения, объединяемые названием «общеядовитые», чрезвычайно разнообразны по структуре, химическим свойствам, механизмам токсического действия. Но их объединяют некоторые общие черты проявлений интоксикации на уровне целостного организма (гипоксия и судороги), общий результат токсического эффекта (формирование острого энергетического дефицита), отсутствие характерного (специфического) морфологического субстрата интоксикации (структурные изменения носят вторичный характер).

Большинство общеядовитых соединений вызывает острое и острейшее течение интоксикаций, в основном это тяжелые и крайне тяжелые отравления, что требует особого напряжения всех сил медицинской службы для оказания помощи пострадавшим в условиях формирования массовых санитарных потерь этого профиля. Знание механизмов токсического действия, особенностей становления токсического эффекта, синдромальной характеристики отравлений, принципов антидотной и неотлож-

ной терапии является базой для организации системы оказания медицинской помощи таким больным (пораженным) в экстремальных ситуациях, в том числе и на пожарах.

Общеядовитые вещества вмешиваются в биоэнергетику двояко. С одной стороны, они нарушают транспорт кислорода кровью (яды крови), разрушая эритроциты (гемолитические агенты) или изменяя структуру и свойства гемоглобина (яды гемоглобина). Так действуют алифатические и ароматические амины, оксиды азота, оксид углерода, сернистый ангидрид, пероксид водорода и т. п. С другой стороны, общеядовитые соединения нарушают способность тканей эффективно использовать кислород в процессе биологического окисления. Этому может способствовать:

- 1) блокада ферментов энергетического обмена;
- 2) разобщение процессов окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий;
- 3) нарушение проницаемости мембранных структур митохондрий;
- 4) активация в биомембранах свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов.

Наиболее уязвимыми для действия токсикантов этапами энергообразования являются: механизмы доставки кислорода к клеткам; все реакции биологического окисления (ферменты цикла Кребса, ферменты дыхательной цепи); механизмы сопряжения биологического окисления и фосфорилирования.

Систематизируют вещества общеядовитого действия в соответствии с особенностями механизма их токсического действия:

- 1) вещества, нарушающие кислородтранспортные функции крови;
- 2) вещества, нарушающие тканевые процессы биоэнергетики.

Наряду с общими чертами патологические процессы, развивающиеся при острых отравлениях веществами с различными механизмами общеядовитого действия, имеют и свою специфику, обусловленную особенностями их токсического действия.

3.1. ТОКСИКОЛОГИЯ ОКСИДА УГЛЕРОДА

Бесспорно, самую реальную опасность среди продуктов горения, обладающих общетоксическим действием, представляет

оксид углерода. Количественно выход его при горении во много раз выше, чем других токсичных газов.

3.1.1. Физико-химические свойства

Оксид углерода (СО) — угарный газ, образуется при неполном сгорании углеродсодержащих веществ ($2C + O_2 \rightarrow 2CO$). Может появиться в случаях, когда диоксид углерода, будучи продуктом полного сгорания топлива, восстанавливается раскаленным углем ($CO_2 + C \rightarrow 2CO$), который выступает в этой реакции как катализатор, а также при конверсии метана в присутствии различных катализаторов. Является составной частью взрывных и пороховых газов (табл. 14).

Таблица 14

Образование оксида углерода при сгорании 1 кг различных взрывчатых веществ (по Н. Н. Савицкому, 1938)

Взрывчатые вещества	Количество СО, л
Черный порох	279
Пикриновая кислота	828
Бездымный порох	859
Нитроглицерин	713

Оксид углерода — газ без цвета и запаха; плотность по воздуху — 0,97; почти не поглощается активированным углем, горит синим пламенем с образованием CO_2 и выделением тепла. Воспламеняется в смеси с воздухом 12,5–74,2%; смесь с кислородом в соотношении 2:1 при зажигании взрывается.

При высоких температурах или в присутствии катализаторов СО вступает в реакции с хлором с образованием карбонилхлорида (фосгена), с металлами с образованием карбониллов металлов. В присутствии оксидов магния и меди уже при комнатной температуре окисляется до CO_2 . Реакция идет с выделением тепла. Оксид углерода, как соединение с двухвалентным атомом углерода, обладает восстановительными свойствами и может вступать в реакции окисления. С водой, кислотами и щелочами не реагирует.

В воде и плазме крови СО растворяется мало (около 2% по объему).

3.1.2. Токсичность оксида углерода

Оксид углерода относится к веществам общетоксического действия. Отравления возникают ингаляционным путем. Токсичность СО зависит, прежде всего, от концентрации и времени действия (табл. 15). Однако тяжесть интоксикации в значительной мере определяется и рядом других факторов: исходным состоянием здоровья (тяжелее при анемиях, гиповитаминозах и др.), функциональным состоянием организма (тяжелее при физических нагрузках, эмоциональном напряжении и др.), возрастом (тяжелее у детей) и другими индивидуальными особенностями человека. Токсичность СО может также возрастать за счет небольших примесей различных химических веществ (СО₂, HCN, продукты термодеструкции полимеров и др.), образующихся при горении.

Оксид углерода относится к IV классу опасности.

Таблица 15

Токсичность оксида углерода для человека

Концентрация СО в мг/м ³ (об.%)	Время действия	Токсический эффект
110 (0,01)	Несколько часов	Легкие проявления интоксикации
1100–1400 (0,1–0,12)	1 ч	Выраженные проявления интоксикации (без смертельного исхода)
4600–5700 (~0,4)	17–20 мин	Потеря сознания, судороги, смерть
5700 (0,5)	5–10 мин	Смерть
14080 (более 1,0)	1–3 мин	Смерть

Пребывание в атмосфере, содержащей 0,01 об.% оксида углерода (0,2 мг/л), при физической нагрузке допустимо не более 1 ч. После этого появляются признаки отравления. Отчетливая клиника острого поражения развивается при содержании СО в воздухе более 0,1 об.%. Предельно допустимые концентрации (ПДК) оксида углерода в воздухе представлены в табл. 16.

В табл. 17 представлены максимально допустимые концентрации (МДК) оксида углерода, вызывающие снижение работоспособности, но позволяющие выйти из опасной зоны или участвовать в работах по ликвидации последствий пожара.

Предельно допустимые концентрации оксида углерода в воздухе

Сроки воздействия	Концентрация СО, мг/м ³
<i>В воздухе рабочей зоны (ПДК_{р.з.})</i>	
В течение рабочего дня	20,0
В течение 60 мин	50,0
В течение 30 мин	100,0
В течение 15 мин	200,0
<i>В атмосферном воздухе</i>	
Максимальная разовая (ПДК _{м.р.})	5,0
Среднесуточная (ПДК _{с.с.})	3,0

Таблица 17

Максимально допустимые концентрации оксида углерода
(по Л. А. Тиуну, В. В. Кустову, 1980)

Время, мин	МДК, мг/м ³
10	600
15	400
30	300
60	200
120	150
240	100
480	60

В зависимости от токсической ситуации принято выделять: бытовые отравления; отравления выхлопными газами двигателей внутреннего сгорания; отравления на пожарах. При этом самые тяжелые поражения возникают именно на пожарах, в силу влияния множества факторов химической и физической природы.

3.1.3. Особенности токсикокинетики

Оксид углерода проникает в организм только ингаляционным путем. При вдыхании зараженного СО воздуха он легко преодолевает альвеолокапиллярную мембрану и проникает в кровь. Скорость насыщения крови оксидом углерода увеличивается при повышении его парциального давления во вдыхаемом воздухе, усилении внешнего дыхания и интенсификации легоч-

ного кровообращения (при физических нагрузках). По мере увеличения концентрации яда в крови скорость резорбции замедляется.

Ход кривой накопления СО зависит от диффузионного давления (разница между парциальным давлением оксида углерода в воздухе альвеол и p_{CO} в легочной артерии). Вначале она поднимается очень круто, а затем, по мере насыщения крови СО, т. е. когда уменьшается диффузионное давление, принимает все более и более пологий характер. Таким образом, поступление СО из легких в кровь обусловлено концентрацией яда во вдыхаемом воздухе, длительностью ингаляции, диффузионной способностью легких, легочным кровообращением, содержанием кислорода во вдыхаемом воздухе (увеличение p_{O_2} тормозит поглощение СО).

Попадая в кровь, оксид углерода вступает в стойкое соединение с содержащими двухвалентное железо биохимическими системами крови (гемоглобин и негемоглобиновые железосодержащие белки плазмы) и тканей (миоглобин, цитохромы, пероксидаза, каталаза и др.). Негемоглобиновое железо плазмы очень легко взаимодействует с СО, выполняя роль буфера на пути яда к гемоглобину и способствуя разблокированию цитохромоксидазы, заблокированной оксидом углерода. Конечный продукт взаимодействия оксида углерода с гемоглобином носит название карбоксигемоглобина ($HbCO$). Динамика его накопления в крови представлена на рис. 1.

Выделение СО происходит главным образом через дыхательные пути: 60–70% при острых отравлениях выделяется в течение первого часа, в дальнейшем выделение продолжается еще 3–4 ч. В незначительных количествах СО экскретируется желудочно-кишечным трактом и почками в виде комплексных соединений с железом.

Считают, что первичными факторами, определяющими конечный уровень карбоксигемоглобина, являются: количество оксида углерода, поступившее в организм с вдыхаемым воздухом, минутная альвеолярная вентиляция в покое и при физической нагрузке, синтез эндогенного СО, объем крови, барометрическое давление, относительная диффузионная способность легких. Скорость поглощения СО кровью лимитируется скоростью диффузии из альвеол и связыванием оксида углерода с гемоглобином.

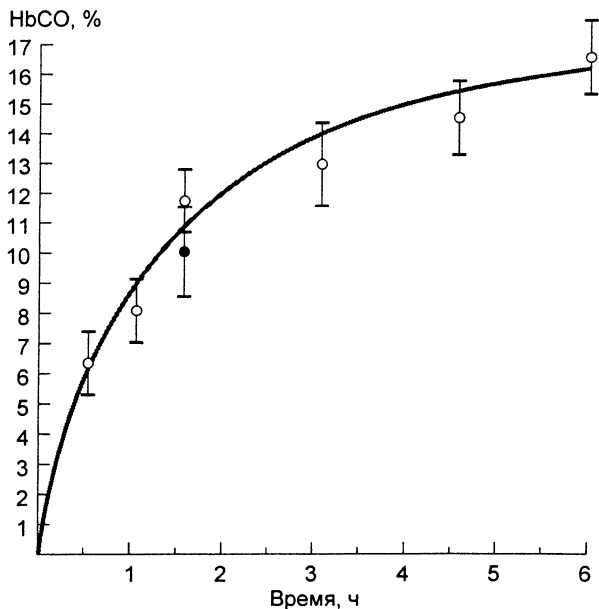


Рис. 1. Динамика нарастания уровня карбоксигемоглобина в крови человека

Карбоксигемоглобин используют в расчетах как функцию концентрации оксида углерода в окружающем воздухе и продолжительности воздействия:

$$\lg y = 0,85753 \lg x + 0,62995 \lg t - 2,29519,$$

где y — содержание карбоксигемоглобина, %; x — концентрация оксида углерода, ч/млн; t — время, мин.

Однако это уравнение учитывает далеко не все процессы, формирующие концентрации HbCO. Обычно же для непосредственных практических целей используют расчеты на основе формулы Холдена:

$$\frac{\% \text{HbCO}}{\% \text{HbO}_2} = \frac{230 pA_{\text{CO}}}{pA_{\text{O}_2}},$$

где pA_{CO} и pA_{O_2} — парциальное альвеолярное давление оксида углерода и кислорода соответственно.

Важнейшими факторами, определяющими процесс выведения CO из организма, являются: количество CO и O₂ во вдыхаемом

мом воздухе, величина вентиляции и качество диффузионного барьера. На качество барьера оказывает влияние возраст (с возрастом уменьшается количество газообменных мембран). Доказана двухфазность снижения HbCO в артериальной крови. Первоначальное быстрое снижение (фаза распределения) связано с переходом CO из кровеносного русла в кровь, содержащуюся в селезенке, в миоглобин, в цитохромные ферменты. В этой фазе происходит удаление CO через легкие. Фаза распределения, существующая в течение первых 20–30 мин, сменяется более медленным линейным снижением (фаза удаления). Факторы, действующие в это время, отражают скорости высвобождения оксида углерода из гемоглобина и миоглобина, величины легочной диффузии и вентиляции, а также тот факт, что $p\text{CO}$ со временем снижается.

Все эти сведения должны учитываться при реализации существующих схем терапии отравлений угарным газом.

3.1.4. Механизм токсического действия

Оксид углерода, как и другие общедовитые вещества, не оказывает непосредственного деструктивного действия на ткани, т. е. повреждающий эффект яда является опосредованным. В основе механизма токсического действия CO лежит его способность соединяться с содержащими двухвалентное железо биохимическими системами тканей (гемоглобин, миоглобин, железосодержащие ферменты — цитохромоксидаза, цитохром P-450, ряд других ферментов — каталаза, пероксидаза и т. д.). Наибольшее патогенетическое значение имеет взаимодействие оксида углерода с гемоглобином, при котором CO вытесняет O_2 из оксигемоглобина (HbO), образуя карбоксигемоглобин. Это очень прочное и стойкое соединение, присутствие которого в токсических концентрациях вызывает резкое снижение кислородной емкости крови (гемическая гипоксия), вторично приводящее к тканевой гипоксии. Однако CO способен оказывать и непосредственное токсическое действие на клетки, нарушая тканевое дыхание и уменьшая потребление тканями кислорода.

Для более детального восприятия процессов, приводящих к блокаде главной (первичной) мишени при воздействии оксида углерода, необходимо иметь четкие представления о тех реакциях, которые способствуют связыванию гемоглобина с кислоро-

дом и другими газами в норме. Гемоглобин — аллостерический белок (кстати, миоглобин таковым не является), поэтому присоединение к нему O_2 повышает связывание дополнительных молекул O_2 той же молекулой гемоглобина. Иными словами, кислород связывается с гемоглобином кооперативно. Связывание O_2 с гемоглобином регулируется специфическими компонентами внутренней среды, а именно H^+ , CO_2 , органическими фосфатами. Эти регуляторы оказывают сильнейшее влияние на способность гемоглобина связывать кислород, несмотря на то что они присоединяются к белку в участках, отстоящих далеко от гема. Сродство гемоглобина к кислороду зависит от pH (для миоглобина нет такой зависимости), уровня CO_2 , от функции 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ).

Отношение занятых кислородом участков связывания к их общему числу обозначают как «степень насыщения гемоглобина» или просто «насыщение гемоглобина кислородом» (Y). Значение Y изменяется от 0 (все участки свободны) до 1 (все участки заняты). График зависимости Y от парциального давления кислорода (pO_2) называют кривой диссоциации кислорода. Такие графики для гемоглобина и миоглобина существенно отличаются. Для первого кривая носит сигмоидный характер, а для второго — гиперболический (рис. 2). Сродство к кислороду (самый важный показатель кровяного пигмента для объяснения конкретной патологии отравлений оксидом углерода) характеризуется величиной P_{50} , численно равной парциальному давлению кислорода, при котором насыщены 50% участков связывания (т. е. $Y = 0,5$). Для миоглобина P_{50} составляет обычно 1 торр, а для гемоглобина — 26 торр. Из этого следует, что при любом pO_2 для миоглобина насыщение Y выше, чем для гемоглобина. Таким образом, миоглобин обладает более высоким сродством к O_2 , чем гемоглобин.

На молекулярном уровне сигмоидность кривой диссоциации означает, что связывание кислорода гемоглобином происходит кооперативно, т. е. присоединение кислорода к одному гему облегчает его присоединение к остальным гемам того же тетрамера. Происходит постепенное увеличение сродства к O_2 , что отражает сигмоидный характер кривой диссоциации. Обратный процесс отщепления O_2 подчиняется тому же закону: отщепление O_2 от одного гема облегчает его отщепление от остальных. Такое «гем-гем» взаимодействие имеет большой биологический смысл:

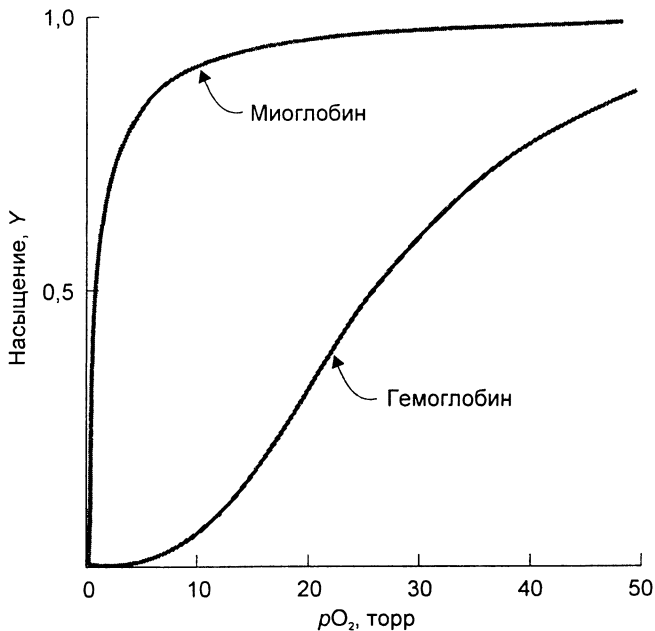


Рис. 2. Диссоциационная кривая кислорода для гемоглобина и миоглобина

увеличивается транспорт кислорода, повышается эффективность гемоглобина как переносчика кислорода, удваивается высвобождение кислорода в тканях. Сущность аллостерического механизма насыщения гемоглобина кислородом заключается в следующем. Почти все молекулы дезоксигемоглобина находятся в напряженной Т-форме. По мере последовательного связывания O_2 возрастает вероятность перехода в R-форму. Сродство Т-формы к O_2 в 300 раз ниже, чем сродство R-формы, так как в Т-форме передвижение проксимального гистидина в плоскость гема имеет больше ограничений.

Повышение содержания CO_2 и H^+ в капиллярах тканей способствует отщеплению кислорода от оксигемоглобина (этот феномен получил название эффекта Бора, который описал его еще в 1904 году). Обратное соотношение этих показателей характерно для капилляров легких (высокая концентрация O_2 способствует отщеплению H^+ и CO_2 от гемоглобина).

Сродство гемоглобина к O_2 регулирует еще одна реакция. Речь идет о способности 2,3-дифосфоглицерата снижать сродст-

во гемоглобина к кислороду. 2,3-ДФГ содержится в эритроцитах примерно в той же молярной концентрации, что и гемоглобин (рис. 3). Он влияет на сродство пигмента к O_2 путем присоединения к дезоксигемоглобину, но не к оксигемоглобину; образуя перекрестные связи с β -цепями, 2,3-ДФГ стабилизирует четвертичную структуру дезоксигемоглобина. При оксигенировании 2,3-ДФГ отщепляется и равновесие смещается в сторону R-формы пигмента.

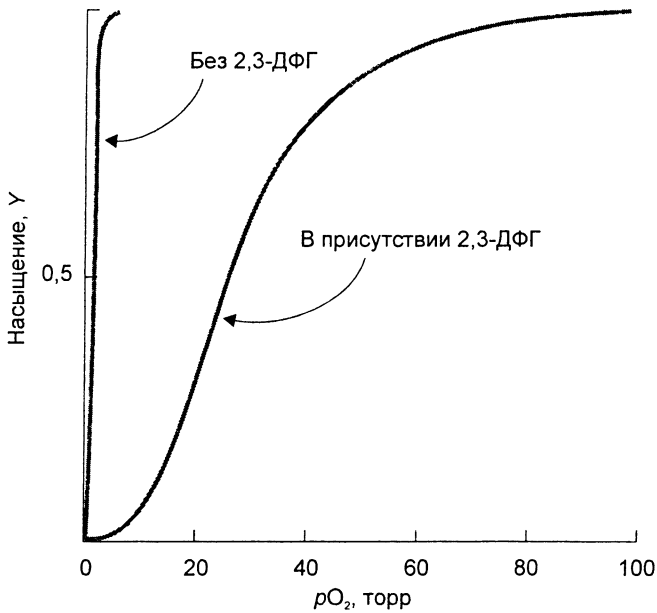


Рис. 3. Влияние 2,3-дифосфоглицерата на сродство гемоглобина к кислороду

Как известно, связывание гемоглобином O_2 , H^+ , CO_2 и 2,3-ДФГ находится в определенной взаимозависимости. Эти молекулы присоединяются к пространственно разобщенным участкам, коммуникация между которыми опосредована конформационными изменениями внутри белка. Наличие отдельных участков связывания для этих молекул объясняется тем, что различна структура самих связываемых молекул. Взаимодействия между разными участками связывания опосредованы изменениями четвертичной структуры. В сущности, все известные алло-

стерические белки состоят из двух и более полипептидных цепей. Область контакта между двумя цепями способна усиливать и передавать конформационные сдвиги от одной субъединицы к другой. У аллостерического белка нет строго определенных свойств. Напротив, его функциональные свойства зависят от наличия в окружающей среде определенных молекул. Отсюда следует, что аллостерические взаимодействия имеют колоссальное значение для функции клеток. Таким образом, эволюционный переход от миоглобина к гемоглобину привел к появлению структуры, способной воспринимать информацию из окружающей среды.

Тетрамерный гемоглобин обладает свойствами, которых нет в мономерном миоглобине. Помимо способности транспортировать O_2 гемоглобин способен переносить также H^+ и CO_2 .

Интенсивное образование $HbCO$ обусловлено химической природой оксида углерода. Способность вытеснять O_2 из соединения с гемоглобином объясняется гораздо более высоким сродством последнего к CO , чем к O_2 : в 204–279 раз выше для гемоглобина человека и в 128–550 раз — для гемоглобина позвоночных животных, что и объясняет в определенной степени различную видовую чувствительность к CO .

Как уже говорилось выше, основная характеристика любого дыхательного фермента — это его сродство к кислороду (P_{50}). Величины P_{50} различны для разных гемоглобинов: чем больше P_{50} , тем с большим трудом присоединяется O_2 к молекуле. По данным Холдена, равные количества оксигемоглобина и карбоксигемоглобина в крови образуются, если pO_2 равно 20,9 мм рт. ст., а pCO — 0,07 мм рт. ст., т. е. сродство гемоглобина к кислороду во столько раз меньше его сродства к оксиду углерода, во сколько 0,07 меньше 20,9.

Реакция образования карбоксигемоглобина открыта К. Бернарром. Количество образующегося $HbCO$ прямо пропорционально парциальному давлению CO (pCO) и обратно пропорционально pO_2 , что можно представить уравнением

$$\frac{(HbCO) (O_2)}{(HbO_2) (CO)} = k \text{ (константа).}$$

Отношение образовавшегося в крови карбоксигемоглобина (X), выраженное в процентах к количеству оксигемоглобина

(100-X), пропорционально отношению p_{CO} к p_{O_2} в альвеолярном воздухе:

$$\frac{p_{\text{CO}}}{p_{\text{O}_2}} = k \frac{X}{100-X}.$$

Отношение HbCO/HbO_2 иногда называют *коэффициентом отравления*. Он был введен Бальтазаром и Никлу для 65% содержания HbCO и назван «смертельным коэффициентом».

Содержание HbCO при той или иной концентрации CO в окружающем воздухе зависит от времени, прошедшего от момента контакта с ядом до момента достижения равновесного состояния. Когда количество HbCO достигает максимальной для данной концентрации CO величины, абсорбция яда прекращается, и содержание HbCO остается постоянным, если состав газовой смеси (O_2 , CO_2 , CO) не меняется. Диссоциация карбоксигемоглобина ($\text{HbO}_2 + \text{CO} \leftrightarrow \text{HbCO} + \text{O}_2$) начинается при уменьшении концентрации CO в воздухе, или повышении парциального давления кислорода, или увеличении во вдыхаемом воздухе содержания диоксида углерода (CO_2).

Диоксид углерода способствует диссоциации оксигемоглобина (эффект Бора) и карбоксигемоглобина, что в определенной степени учитывается при лечении интоксикации угарным газом.

Иногда в литературе можно встретить ошибочные заключения о более высокой скорости присоединения CO к молекуле гемоглобина. В своих работах А. М. Чарный предостерегал от этой ошибки, подчеркивая, что повышенное сродство CO к гемоглобину не означает повышения скорости его присоединения. По современным данным, ассоциация кислорода с гемоглобином происходит в 10 и более раз быстрее, чем идет присоединение CO . Быстрое присоединение O_2 к гемоглобину, сигмоидный характер кривой насыщения гемоглобина кислородом, объясняется существованием уже описанного выше механизма аллостерического активирования процесса оксигенации («гем-гем» взаимодействие).

При взаимодействии CO с гемоглобином происходят конформационные изменения молекулы последнего. Присоединение оксида углерода к одному из гемов нарушает «гем-гем» взаимодействие, и кооперативного облегчения оксигенации уже не происходит. При взаимодействии CO с двухвалентным железом гемоглобина валентность последнего не меняется, но происходит перестройка характера связей железа, т. е. ионные связи O_2 с

железом гемоглобина становятся ковалентными, что резко затрудняет диссоциацию HbO_2 и, следовательно, отдачу кислорода тканям.

Ассоциация CO с гемоглобином происходит в 10 раз медленнее, чем O_2 , но и диссоциация карбоксигемоглобина идет примерно в 3600 раз медленнее, чем оксигемоглобина. Это обуславливает быстрое накопление HbCO даже при небольшом содержании CO во вдыхаемом воздухе. При таком раскладе уровень HbCO в 50% может быть достигнут при концентрации оксида углерода 0,1%.

Затруднение диссоциации оксигемоглобина при интоксикации угарным газом получило название эффекта Холдена, впервые его описавшего в начале XX века (рис. 4). Сущность этого явления с позиций учения о кооперативном взаимодействии можно представить так: одновременное связывание молекулой гемоглобина CO и O_2 тормозит диссоциацию оксигемоглобина.

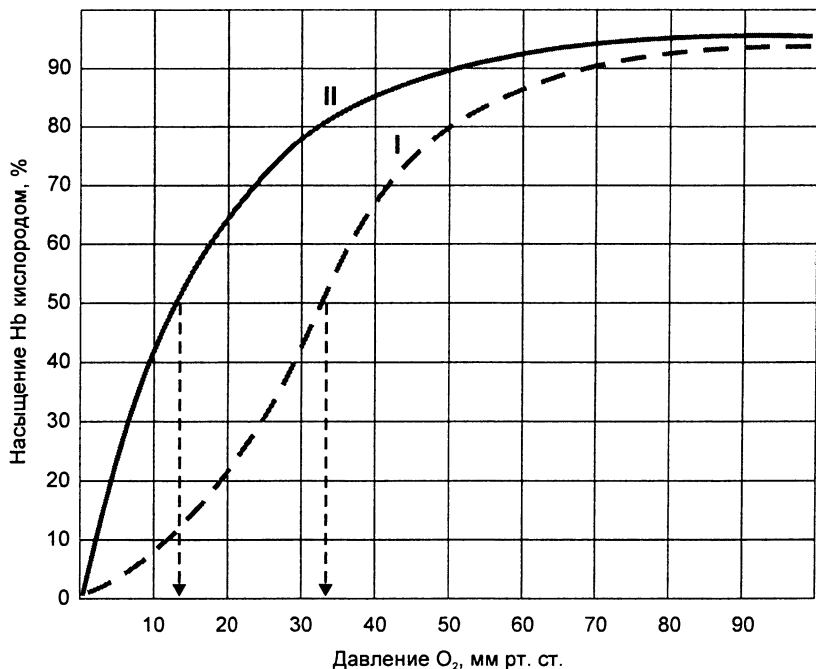


Рис. 4. Кривая диссоциации оксигемоглобина (I) и кривая диссоциации оксигемоглобина в присутствии карбоксигемоглобина (II)

Для иллюстрации этого положения использовались данные разнообразных опытов. Один из них заключался в том, что повышения содержания НbСО в крови до 75% в одной группе животных добивались вдыханием СО, в другой — введением насыщенной карбоксигемоглобином (96%) крови. В этих условиях у животных второй группы интоксикация практически не развивалась, тогда как в первой она была смертельной. Объяснить эту разницу можно отсутствием условий для проявления эффекта Холдена, так как вводилась кровь, в которой все 4 гема были заняты ядом, а 25% «своего» гемоглобина оставались насыщенными только кислородом.

Таким образом, оксид углерода не только снижает общее количество доступного кислорода путем прямого его замещения, но также изменяет диссоциацию остающегося O_2 таким образом, что он прочнее удерживается гемоглобином и высвобождается при меньшем напряжении кислорода. Кривая оксигемоглобина в присутствии карбоксигемоглобина постепенно становится подобной кривой диссоциации кислорода из миоглобина.

Составляя мнение о токсичности оксида углерода, следует учитывать не только снижение способности гемоглобина переносить кислород, но и затруднение высвобождения кислорода на тканевом уровне.

Степень интоксикации СО прямо зависит от количества образовавшегося в крови карбоксигемоглобина (табл. 18 и 19). Смертельный исход очень вероятен, если примерно две трети гемоглобина превращается в карбоксигемоглобин.

При концентрации НbСО 50% обеспечение тканей кислородом уменьшается в 3 раза. Приведенные в табл. 19 данные о соотношении тяжести интоксикации и уровня карбоксигемоглобина все же не носят глобального характера. Следует всегда помнить, что даже небольшое снижение содержания кислорода при уровне карбоксигемоглобина 5–10% может оказаться абсолютно критическим для больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями или хроническими обструктивными болезнями легких.

**Зависимость смертности людей при отравлении оксидом углерода
от содержания карбоксигемоглобина (HbCO) в крови**

HbCO, %	Смертность, %	HbCO, %	Смертность, %
30–40	4,5	60–70	28,6
40–50	4,5	70	48,5
50–60	14,5	80	48,5

Таблица 19

**Проявления интоксикации оксидом углерода
при различных концентрациях карбоксигемоглобина в крови**

Концентрация HbCO, %	Основные проявления интоксикации
10	Отсутствие заметных признаков в покое. Одышка при физической нагрузке
20	Головная боль. Возможно головокружение
30	Головная боль. Общая слабость. Нарушения памяти. Возможна спутанность сознания
40–50	Выраженная головная боль. Гипотония, коллапс. Мышечная слабость (адинамия). Спутанность сознания. Возможна кома
50–70	Кома. Тахикардия, гипотония. Нарушения дыхания: тахипноэ, патологическое дыхание типа Чейна–Стокса, поверхностное дыхание. Судороги. Возможна смерть
70–80	Быстрая смерть

Однако для быстрой ориентировки в тяжести интоксикации принято считать, что насыщение гемоглобина оксидом углерода до 80% смертельно, а при 50%-ном насыщении человек оказывается в большинстве случаев совершенно беспомощным и неспособным даже к небольшим физическим усилиям. Такой тяжелой картины не бывает при эквивалентных по уровню содержания HbO₂ анемиях различного генеза.

При оценке всех последствий блокады гемоглобина оксидом углерода следует учитывать и свойства самого комплекса карбоксигемоглобина. Вследствие прочной связи CO с гемоглобином карбоксигемоглобин диссоциирует очень медленно. В частности, значительный период полувыведения CO из организма в основном обусловлен очень малой скоростью диссоциации HbCO, которая происходит в 3600 раз медленнее, чем диссоциация HbO₂. Именно такое свойство, как очень высокая прочность молекулы карбоксигемоглобина, заложено в основу всех мето-

дов его определения, особенно с целью экспресс-диагностики отравлений угарным газом (это так называемые «капельные» методы выявления карбоксигемоглобина, пробы с разведением, цветные реакции, производимые «пробирочным» методом и т. п.).

Вследствие структурного родства гемоглобина и миоглобина они реагируют с оксидом углерода одинаковым образом. Функция миоглобина *in vivo* определяется его способностью служить в качестве хранилища для кислорода в мышечном волокне. В отличие от гемоглобина миоглобин представляет собой соединение гема, содержащее в молекуле только одну единицу гема и потому не проявляющее взаимодействия типа «гем-гем». Итак, оксид углерода соединяется не только с гемоглобином, но и с миоглобином, образуя карбоксимиоглобин и тем самым выключая миоглобин из процесса постоянного ритмичного снабжения мышц кислородом. Хотя сродство СО к миоглобину меньше, чем к гемоглобину, оно все же в 50 раз выше, чем к кислороду. Считают, что при тяжелых отравлениях около 25% миоглобина может быть связано с СО, а содержание карбоксимиоглобина в мышцах достигает 35%. Клиническим эквивалентом этого эффекта является выраженная мышечная слабость, характерная для клинической картины отравлений.

Оксид углерода способен блокировать ряд других биологически активных систем, содержащих в своей структуре восстановленное железо (цитохром Р-450, цитохромоксидаза, каталаза, пероксидаза, сукцинатдегидрогеназа, тирозиназа и др.), но эти механизмы реализуются в основном при хроническом воздействии яда. Считается, что наиболее вероятной оксидазой, угнетение которой возможно *in vivo*, является цитохром Р-450, обладающий умеренно выраженным сродством к СО (коэффициент сродства равен 1).

Цитохромоксидаза имеет в 10 раз большее сродство к кислороду, чем к СО. Тем не менее блокада цитохромоксидазы имеет большое значение в патогенезе интоксикаций угарным газом, так как внутри клетки идет постоянное расходование кислорода и в определенные моменты создаются условия для химического взаимодействия двухвалентного железа цитохромоксидазы и оксида углерода. Иными словами, СО не будет вытеснен О₂ из соединения с цитохромоксидазой, так как концентрация его внутри клетки мала в связи с непрерывным потреблением. Таким обра-

зом, патогенетическое значение митохондриальных гемопротеинов заключается в том, что в условиях снижения тканевого pO_2 сродство внутриклеточных цитохромов к оксиду углерода возрастает.

Помимо механизмов токсического эффекта, связанных с блокированием железосодержащих биохимических систем, большое значение имеет *прямое* и *косвенное* вмешательство оксида углерода в нейроэндокринные и ферментативные процессы, приводящее к их полной дезорганизации (нарушения гликолиза, расщепления жиров, водно-электролитного обмена, азотистого баланса, систем регуляции слаженной работы внутренних органов и т. п.).

3.1.5. Влияние на органы и системы

Взаимодействие CO с железосодержащими биохимическими системами является только инициирующим фактором при острых интоксикациях оксидом углерода. Глубокая гипоксия практически смешанного характера (гемическая, тканевая, циркуляторная, гипоксическая) и реакция различных систем организма на нее вызывают комплекс тяжелых функциональных и структурных изменений, наблюдаемых при этих отравлениях. Наибольшие изменения, определяющие течение и исход интоксикации, наблюдаются в центральной нервной системе, органах кровообращения и дыхания.

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, застойные явления во внутренних органах;
- ♦ замедление кровотока, увеличение проницаемости сосудистой стенки;
- ♦ нарушения свертываемости крови (возникновение геморрагий, тромбозов, эмболий и др.);
- ♦ рефлекторное усиление деятельности сердечно-сосудистой системы (тахикардия, увеличение минутного объема серд-

ца, 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 сосудах малого круга кровообращения;

- ♦ развитие гипоксии (газовый алкалоз) за счет усиленной легочной вентиляции и ускоренной диффузии углекислого газа из кровяного русла, что ведет к дальнейшему уменьшению снабжения тканей кислородом, терминальному угнетению дыхательного и сосудодвигательного центров;
- ♦ существенные сдвиги кислотно-основного состояния (газовый алкалоз, сменяющийся негазовым ацидозом);
- ♦ тяжелые нарушения всех видов обмена веществ.

Считается, что наиболее чувствительными и, следовательно, наиболее поражаемыми при воздействии оксида углерода являются центральная нервная и сердечно-сосудистая система.

И все же данные о влиянии СО на структуру и функцию органов кровообращения довольно противоречивы. Например, клиническое значение может иметь следующее наблюдение. Увеличение коронарного кровотока представляет собой нормальную реакцию на воздействие оксида углерода. Есть теоретические расчеты, что при уровне карбоксигемоглобина приблизительно 20% для предупреждения снижения pO_2 в коронарном синусе ниже минимального уровня необходимо увеличение коронарного кровотока приблизительно на 20% по сравнению с уровнем в покое. Этот расчет был неоднократно подтвержден экспериментально. При сравнении влияния гипоксической гипоксии и гипоксии, вызванной оксидом углерода, на развитие гипертрофии сердца выяснилось, что воздействие СО приводило к гипертрофии обоих желудочков в противоположность правожелудочковой гипертрофии, наблюдавшейся в ответ на стресс, обусловленный гипоксической гипоксией.

Есть экспериментальные и клинические наблюдения, что низкие уровни НвСО усугубляют развитие атероматозных изменений в сосудах; в экспериментах при этом отмечали более высокую частоту случаев очаговых изменений их интимы. По данным Astrup и соавт. (цит. по Л. А. Тиуну, В. В. Кустову, 1980), оксид углерода увеличивает проницаемость мембран эндотелия, сдвигает липидный спектр в сторону атерогенного и тем самым ускоряет атерогенез. Клинические наблюдения свидетельствуют

о том, что при отравлениях оксидом углерода прежде всего наблюдаются функциональные расстройства сердечной деятельности, проявляющиеся преходящими нарушениями сердечного ритма и проводимости, лабильностью артериального давления и пульса, явлениями временной дилатации сердца и т. д. Однако при действии больших концентраций оксида углерода возможна и более серьезная патология сердечно-сосудистой системы: острая и хроническая коронарная недостаточность, инфаркт миокарда, проявления острой недостаточности кровообращения, воспалительные и дистрофические заболевания миокарда и др.

Об изменениях в ЦНС, вызванных действием CO, судить еще труднее из-за противоречивости существующих экспериментальных и клинических данных. Но фундаментальным следует считать положение, что вследствие высокой потребности головного мозга в кислороде на его функцию могут оказывать влияние даже низкие уровни карбоксигемоглобина. Очень многие наблюдения свидетельствуют о линейном снижении pO_2 в головном мозге при увеличении уровня HbCO в крови. В данном случае речь не идет о внутриклеточном влиянии CO.

Клинические наблюдения за больными с острой и хронической интоксикацией CO говорят, что более всего при отравлениях угарным газом страдает центральная нервная система. Очень ярко выглядят нарушения психической и двигательной сферы при остром воздействии CO. Теряется способность к логическому мышлению, затем нарушается функция мозжечка и утрачивается координация движений, рано исчезает чувство боли (больные даже не замечают полученных ожогов). Значительно ослабляется память, настолько, что человек перестает узнавать близких; особенно часто проявляется ретроградная амнезия.

При тяжелых отравлениях после выхода из комы наблюдается длительный период оглушенного состояния, часто в комбинации со значительными расстройствами психической деятельности и периодическими приступами резкого двигательного возбуждения. Амнестический синдром протекает по типу Корсаковского психоза: дезориентация во времени и месте, амнезия, отсутствие критического отношения к себе и своему состоянию. Могут развиваться явления акалькулии, амнестической афазии и аграфии. В отдельных случаях наблюдаются явления апраксии, еще реже констатируется картина, напоминающая кататонический ступор.

На высоте интоксикации отмечают следующие неврологические нарушения: анизорефлексия, патологические рефлексy, атактические расстройства, нистагм — симптомы, свидетельствующие о наличии очагов поражения в лобных отделах, в экстрапирамидной системе, мозжечке, в стволовой части мозга, в затылочных отделах коры. Кроме того, констатируют признаки раздражения мозговых оболочек; описаны случаи и субарахноидальных кровоизлияний. Особое место среди неврологических проявлений отравления оксидом углерода занимают расстройства зрения. Раньше всего страдает функция периферического цветового зрения, позднее понижается светоощущение. Эти изменения иногда прогрессируют и после отравления. Восстановление остроты зрения происходит очень медленно. В тяжелых случаях встречается атрофия зрительного нерва.

Как правило, после тяжелых отравлений угарным газом наблюдается картина серьезной постинтоксикационной энцефалопатии с прогрессирующим течением, не поддающейся полной реституции. Поражения периферической нервной системы проявляются весьма тяжелыми двигательными, чувствительными и трофическими расстройствами, некоторые из них длятся годами.

Воздействие оксида углерода в высоких концентрациях обычно сопровождается трофическими изменениями кожи и других органов и тканей. Е. А. Мошкин (1982) отмечал появление пролежней у пострадавших уже в первые часы после воздействия яда. В начальном периоде кожные проявления отравления ограничиваются более или менее резко очерченной эритемой, которая в дальнейшем пигментируется. По мере углубления патологии на фоне эритемы появляются наполненные жидкостью желтоватого цвета пузыри различной величины, которые локализуются на груди, ягодицах, конечностях, преимущественно по типу односторонних поражений. Важно понимать, что пузыри — не следствие ожогов, а проявления трофических расстройств.

При действии СО отмечают следующие формы кожных изменений: эритема, пузыри, омертвление участков кожи, кровоизлияния в кожу, уплотнение отдельных областей, буллезно-язвенный дерматит, некроз сальных желез, а также ломкость ногтей, поседение волос, облысение, разрыхление десен, спонтанное выпадение зубов. В тяжелых случаях кожа и особенно слизистые оболочки могут быть окрашенными в яркий вишнево-красный

цвет. Такая окраска в виде пятен сохраняется и на трупe, что важно для посмертной диагностики. Наблюдаются поражения мышц и суставов в виде очагового некроза, нейродистрофических артритов, параостеоартропатий. Клинически явления неврита, миозита, периартрита, отека тканей наблюдаются как в остром периоде, так и по его прошествии. По патогенезу они связаны с нарушением трофических функций и функций нервной системы и могут привести к стойким последствиям — парезам и контрактурам.

3.1.6. Основные проявления интоксикации на уровне целостного организма

Выделяют типичную, асфиктическую, и нетипичные формы отравления — синкопальную, эйфорическую, апоплексическую, из которых последняя отличается молниеносным течением.

Типичная форма может быть охарактеризована по степени тяжести отравления (легкая, средняя, тяжелая).

Легкая степень отравления развивается при действии яда в относительно невысоких концентрациях. Содержание карбоксигемоглобина в крови не превышает 30%. Характеризуется появлением сильной головной боли, головокружением, шумом в ушах, ощущением «пульсации височных артерий», тошнотой, иногда рвотой, мышечной слабостью.

Нарушается психическая деятельность: пораженные теряют ориентировку во времени и пространстве, могут совершать немотивированные поступки. Отмечается усиление сухожильных рефлексов. У отравленных развивается тахикардия, может появиться аритмия, повышается артериальное давление. Возникает одышка — признак компенсаторной реакции организма на развивающуюся гипоксию. Однако в результате одышки увеличивается количество выдыхаемого диоксида углерода (CO_2), развивается газовый алкалоз. Кроме того, учащение дыхания при нахождении человека в зоне пожара является дополнительным фактором, ускоряющим поступление оксида углерода в организм. Под влиянием оксида углерода развиваются гипергликемия и глюкозурия. Выраженность их находится в прямой зависимости от степени гипоксии. Эффект этот, по-видимому, связан с повышенной секрецией катехоламинов и венадпочечниковым влиянием повышенного уровня АКТГ, усиливающими процессы

гликогенолиза в организме. После прекращения действия СО симптомы отравления быстро проходят без последствий.

При *средней степени* отравления (содержание карбоксигемоглобина 30–50%), которая возможна при продолжающемся поступлении оксида углерода или при действии его в более высоких концентрациях, симптомы более выражены. Сознание затемняется, возможна кратковременная потеря сознания, 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 до 38–40° С. После прекращения поступления яда все эти явления постепенно проходят.

При *тяжелых отравлениях* оксидом углерода можно выделить три периода течения поражения. В начальном периоде является головная боль, чаще довольно интенсивная, 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», мелькания). Отмечаются одышка, сердцебиение, иногда умеренная артериальная гипертензия. Нарастают общее недомогание и мышечная слабость. Походка становится шаткой. Отравленные могут испытывать общее беспокойство, страх. Нередко появляется эйфория, нецелесообразность поступков, что в сочетании с возникающей гиперемией лица напоминает картину алкогольного опьянения. Возможно появление тошноты, рвоты. Второй период отравления характеризуется значительной (вплоть до адинамии) мышечной слабостью, нарастающими нарушениями сознания (апатия, сопор), появлением миофибрилляций, клонических, а затем и тонических судорог. Дыхание приобретает судорожный характер, падает артериальное давление. Кожа имеет красновато-цианотический оттенок. Наиболее тяжелые изменения связаны с третьим периодом, когда развивается коматозное состояние. Наблюдаются выраженная депрессия гемодинамики, параличи, непроизвольное отхождение мочи и кала. Повышается температура тела, иногда свыше 41° С. Возникают

трофические поражения (инфильтраты, пузыри, геморрагические высыпания и др.). Зрачки расширяются, на свет не реагируют. Патологическое дыхание типа Чейна—Стокса. Пульс нитевидный. Коллапс. Уровень HbCO в крови — более 50%. 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. Наиболее тяжелые осложнения: амнезия, психозы, нарушения зрения, слуха, обоняния, вкуса, стойкие поражения спинного мозга и периферической нервной системы. В течение первых 4 дней часто развивается пневмония; в остром периоде нередко встречается и такое осложнение, как отек мозга.

При действии оксида углерода 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 апоплексическая) форма* отравления. Такие концентрации ядовитого газа возможны при пожарах, взрывах боеприпасов в замкнутых пространствах. Пораженные быстро теряют сознание; возможны кратковременные судороги, за которыми наступает смерть. Неблагоприятен прогноз и в случаях, когда коматозное состояние затягивается на срок более 2 сут.

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 CO_2 в крови и тканях. Развитию гипоксии способствует гипервентиляция, например, при выполнении физической работы в зараженной оксидом углерода атмосфере. 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 CO , когда в начальном периоде происходит относительно медленное нарастание гипоксемии, что удлиняет период воз-

буждения. Клинические проявления характеризуются развитием своеобразной эйфории (речевого и двигательного возбуждения) с последующей потерей сознания, нарушениями дыхания и сердечной деятельности. Иногда наблюдается двухфазное течение острого отравления: после начальных симптомов интоксикации наступает 2–3-недельный «скрытый» период, а затем состояние внезапно ухудшается и появляется выраженная психотическая симптоматика. Прогноз в таких случаях неблагоприятен.

Большое значение для практической медицины имеет учет особенностей клиники отравлений оксидом углерода в зависимости от токсической ситуации, т. е. конкретных условий отравления.

У больных, получивших отравления на пожарах, уже в первые сутки превалируют серьезные изменения дыхательных путей и возникает очаговая двусторонняя пневмония. Из-за ожога слизистых оболочек верхних дыхательных путей практически утрачивается дренажная функция легких, и они становятся беззащитными перед инфекцией. В то же время воздействие дыма на пожарах может способствовать механической закупорке мелких и мельчайших бронхов, а токсическая составляющая дыма способствует комбинированному поражению угарным газом и другими токсичными продуктами горения материалов.

Особенности клиники, вызванные различными токсическими ситуациями, следует учитывать при оказании помощи и лечении таких больных.

3.1.7. Морфологические изменения органов и тканей

Патологоанатомическая картина отравления связана с возникновением во всех органах и тканях неспецифических дистрофических изменений. Характерным признаком интоксикации является присутствие в крови трупа карбоксигемоглобина, а в мышцах карбоксимиоглобина. В тяжелых случаях, когда пострадавшие погибают рано, из-за присутствия карбоксигемоглобина наблюдается характерная ярко-розовая окраска кожи и видимых слизистых оболочек, часто с появлением четко очерченных розово-красных трупных пятен. На поверхности кожи — точечные кровоизлияния медно-красного цвета, пузыри, наполненные соломенно-желтой жидкостью, участки отслойки эпидермиса, напоминающие ожоги на груди и нижних конечностях. Трупное

окоченение развивается рано и сохраняется долго. Кровь остается жидкой и имеет ярко-красный цвет. Все внутренние органы и скелетные мышцы имеют малиново-красный оттенок. Легкие розовые, отмечаются субплевральные экхимозы, инфаркт-пневмонии («тигровый рисунок»), застойные явления. Сердечная мышца дряблая, расширенные полости сердца содержат алую жидкую кровь. Нередко обнаруживаются тромбозы коронарных артерий. Во многих случаях находят некрозы миокарда. При исследовании головного мозга наблюдается его умеренная отечность, гиперемия мозговых оболочек, множественные мелкоточечные геморрагии, часто участки размягчения вещества мозга. При поздней смерти находят участки демиелинизации в белом веществе, очаговые поражения нервной ткани, иногда обширные участки некрозов и т. п.

Следует отметить, что характер патологоанатомических изменений у отравленных оксидом углерода определяется многими факторами (тяжестью интоксикации, продолжительностью жизни пострадавших, одновременным токсическим воздействием других веществ).

3.1.8. Клинико-лабораторная диагностика

Клиническая диагностика отравлений подкрепляется лабораторными методами определения карбоксигемоглобина в крови.

Для подтверждения диагноза отравления оксидом углерода содержание карбоксигемоглобина оценивают в пробах крови, взятых по возможности как можно раньше от момента отравления. При необходимости направления проб крови в лабораторию берут из вены 5 мл крови, добавляют 1 каплю гепарина и покрывают поверхность крови вазелиновым маслом (для исключения контакта крови с воздухом).

Существуют количественные спектрометрические и колориметрические методы определения HbCO , а также простейшие качественные цветные химические реакции. Обязательным условием для правильного выполнения цветных методов является параллельное проведение тех же проб с нормальной кровью. Ниже представлены некоторые простейшие качественные реакции на карбоксигемоглобин, которые можно провести в обычной лаборатории.

Проба с разведением водой: каплю исследуемой крови вносят в пробирку с дистиллированной водой (разведение примерно 1:300). При наличии HbCO вода окрашивается в розовый цвет; нормальная кровь приобретает коричневый оттенок.

Проба с кипячением: в две пробирки наливают по 1 мл крови: в одну — нормальную кровь, в другую — содержащую карбоксигемоглобин. Обе пробирки нагревают над пламенем спиртовки до закипания. Наблюдают за изменением цвета крови: нормальная кровь приобретает грязно-серый цвет, а кровь, содержащая HbCO , сохраняет малиново-розовый оттенок.

Проба со щелочью (проба Гоппе—Зейлера): в пробирку берут 0,5 мл исследуемой крови, добавляют такой же объем воды и 3—4 капли 30% раствора едкого натра. После встряхивания пробирок кровь, содержащая HbCO , имеет красное (малиново-красное) окрашивание, а нормальная кровь — грязно-коричневое.

Проба с формалином (проба Либмана): в пробирку с 1 мл исследуемой крови добавляют такой же объем формалина и тщательно перемешивают. При наличии карбоксигемоглобина цвет крови не меняется, нормальная же кровь приобретает грязно-бурю окраску.

Проба с сернокислой медью (проба Залесского): в 1-ю пробирку наливают 1 мл нормальной крови и такой же объем воды, во 2-ю — 1 мл также гемолизированной крови, содержащей карбоксигемоглобин. Затем добавляют в обе пробирки по 3—4 капли 25% раствора сернокислой меди. Содержимое пробирок перемешивают и слегка подогревают над пламенем спиртовки. В 1-й пробирке кровь становится грязно-зеленого цвета, а во 2-й — цвет крови не изменяется.

Проба с сульфидом аммония (проба Сальковского—Катаяма): к 10 мл дистиллированной воды прибавляют 5 капель крови и 5 капель свежеприготовленного раствора сульфида аммония. Смесь осторожно взбалтывают, прибавляют 30% раствор уксусной кислоты до слабокислой реакции и слегка взбалтывают. Кровь, содержащая карбоксигемоглобин, имеет малиново-красную окраску, а нормальная кровь становится серо-зеленой.

Проба с танином (проба Кункеля—Ветцеля): кровь разбавляют пятикратным объемом дистиллированной воды. В пробирку вносят 5 мл полученного раствора, прибавляют 15 мл 3% водного раствора танина, а затем содержимое пробирки хорошо взбалтывают. Из крови, содержащей карбоксигемоглобин, выпадает

светлый карминово-красный осадок, а из нормальной крови выпадает серо-коричневый осадок.

Более точную информацию о количественном содержании карбоксигемоглобина в крови могут дать калориметрические и спектрофотометрические методы.

В модификации спектрофотометрического метода, предложенной И. П. Федоровичем в 1983 году, для определения оптической плотности растворов HbO_2 и HbCO используются длины волн 531 и 583 нм. Практически разработанный автором простой и точный метод позволяет определять от 0 до 75% HbCO .

Дезоксигемоглобины и дезоксимиоглобины, метгемоглобин, оксигемоглобины и оксимиоглобины можно обнаружить по их спектрам поглощения в видимой области света при длинах волн 450 и 620 нм. Однако от них мало отличается спектр карбоксигемоглобина и карбоксимиоглобина, зато спектры дезоксиформ этих гемопротеинов резко отличаются от HbCO . Этот феномен используется для количественного определения карбоксигемоглобина. Для перевода гемоглобина в дезоксиформы используют его взаимодействие с гидросульфитом натрия, в то время как HbCO с гидросульфитом не реагирует.

Колориметрические методы определения HbCO очень просты, легко воспроизводимы, но малочувствительны. Однако для целей токсикологической экспресс-диагностики отравлений уровня их чувствительности вполне хватает.

3.1.9. Принципы профилактики и лечения отравлений

С целью предупреждения отравлений оксидом углерода необходимо осуществлять контроль за исправностью отопительных приборов, особенно в подвижных объектах, за выполнением требований к печному отоплению и использованию газа для бытовых нужд, за полнотой герметизации аппаратуры и трубопроводов. Нужно исключить возможность скопления выхлопных газов при работе двигателей внутреннего сгорания в гаражах и ангарах. Кроме того, следует осуществлять систематический контроль за содержанием CO в воздухе рабочих и жилых помещений, за исправностью систем вентиляции и автоматической сигнализации об опасных концентрациях оксида углерода.

Из-за большого скопления оксида углерода при пожарах (лесных, в закрытых помещениях) для работы в таких условиях

необходимо использовать фильтрующий противогаз с гопкалитовым патроном или с комплектом дополнительного патрона, или изолирующий противогаз. При взрывных работах и стрельбах необходимо обеспечить проведение санитарно-гигиенического контроля.

Оказание помощи пострадавшим при отравлении оксидом углерода включает:

- ♦ мероприятия по восстановлению адекватного внешнего дыхания (туалет полости рта и верхних дыхательных путей, рефлекторное возбуждение дыхания, искусственная вентиляция легких) и прекращению дальнейшего поступления яда в организм;
- ♦ применение антидотов (кислород, ацизол);
- ♦ мероприятия, направленные на восстановление дыхания, кровообращения, нарушенных функций нервной системы, водно-электролитного и кислотно-основного баланса, а также коррекцию метаболических расстройств и микроциркуляции.

Для прекращения поступления яда в организм используются средства защиты органов дыхания или предпринимаются меры, направленные на быстрое удаление пострадавшего из зараженной зоны. Специфическими противоядиями при отравлении угарным газом являются кислород [Савицкий Н. Н. и др., 1938] и ацизол [Тиунов Л. А. и др., 1980].

Сразу после удаления пораженного из зараженной атмосферы начинается процесс спонтанного выведения СО из организма, постепенно восстанавливаются свойства гемоглобина и тканевых ферментов. Однако этот процесс протекает длительное время. Мероприятием, ускоряющим выведение угарного газа из организма, является раннее применение ингаляций кислорода. Особенно эффективно проведение оксигенобаротерапии, т. е. инсуффляции кислорода под давлением 0,2–0,25 мПа (2–2,5 атм.) в течение 1–2 ч. Повышение парциального давления кислорода приводит к существенному ускорению диссоциации карбоксигемоглобина (в 3–4 раза) и выведению оксида углерода из организма. За счет же дополнительного растворения кислорода в плазме крови при проведении гипербарической оксигенации улучшаются условия обеспечения тканей кислородом. Только в растворенном состоянии кислород может проникнуть через стенку капилляра во внеклеточную жид-

кость и далее в клетку. Величина физически растворенного O_2 в крови определяется его парциальным давлением (табл. 20).

Таблица 20

Содержание кислорода в 100 мл крови при дыхании воздухом и кислородом

Состав дыхательной смеси	Содержание O_2 в 100 мл крови
При дыхании воздухом	0,3 мл (0,3 об.%)
При дыхании чистым кислородом	2,36 мл (2,36 об.%)
При дыхании O_2 под давлением в 1 атм., т. е. при повышении давления O_2 на 1 атм.	Происходит увеличение содержания кислорода на 2,4 мл
При дыхании кислородом под давлением в 3 атм.	6 мл (6 об.%)

При давлении кислорода в 3 атм. гемоглобин вовсе выключается из транспортной функции и потребности тканей удовлетворяются за счет O_2 , растворенного в плазме. Такой процесс насыщения крови кислородом обеспечивает высокий градиент O_2 в системе кровь—клетка и высокую объемную скорость прохождения кислорода через ткани.

Ингаляцию кислорода или кислородо-воздушных смесей с помощью имеющихся на оснащении медицинской службы технических средств (аппараты искусственной вентиляции легких, кислородные ингаляторы) следует начинать как можно раньше. В первые минуты рекомендуют вдыхать 100% кислород, затем в течение 1–3 ч — 80–90%-ную кислородо-воздушную смесь, после этого — 40–50%-ную. Продолжительность мероприятия определяется степенью тяжести пострадавшего (рис. 5).

Бессознательное состояние, признаки ишемии миокарда, уровень карбоксигемоглобина в крови выше 60%, дыхательная недостаточность — показания к проведению гипербарической оксигенации (ГБО). В токсикогенной фазе отравления ГБО является методом антидотной терапии. Первый сеанс ГБО следует проводить как можно раньше при достаточно высоком давлении кислорода (2–3 атм.) в течение 1 ч, а при необходимости — повторно до восстановления сознания и значимого понижения концентрации карбоксигемоглобина в крови. При невозможности проведения ГБО необходимо как можно раньше обеспечить адекватное снабжение организма кислородом, используя аппараты для проведения искусственной вентиляции легких. Кислородные ингаляции, проводимые в соматогенной фазе заболевания,

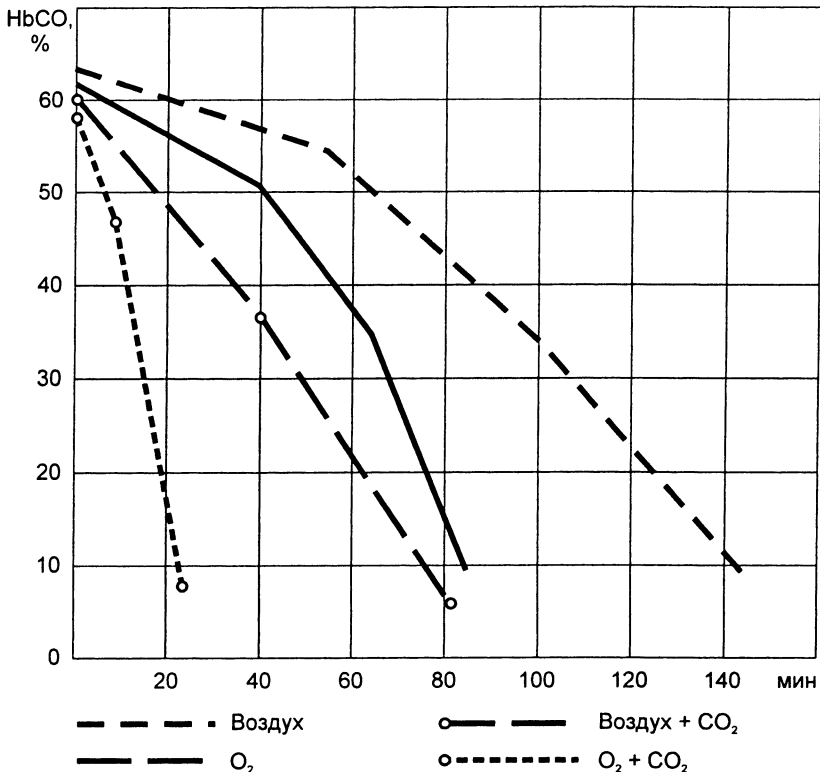


Рис. 5. Кривые элиминации оксида углерода при вдыхании воздуха, кислорода и их смесей с углекислотой

являются симптоматической терапией, направленной на ликвидацию гипоксического состояния.

Другим направлением этиотропной терапии интоксикации является раннее применение специфического антидота угарного газа **ацизола**.

Ацизол (диацетат бис(1-винилимидазол-N) цинка) представляет собой комплексное соединение цинка. Препарат разработан учеными Иркутского института органической химии СО РАН и в восьмидесятых годах прошлого века проходил доклинические исследования, клинические и войсковые испытания в Военно-медицинской академии и в 1-м Центральном научно-исследовательском институте МО РФ. С 2006 года препарат выпускается в

двух лекарственных формах: «Ацизола 6% раствор для внутримышечного введения в ампулах по 1 мл» и «Ацизол по 120 мг в капсулах для приема внутрь».

Как цинксодержащее соединение, ацизол препятствует образованию карбоксигемоглобина за счет влияния на кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина, в результате чего уменьшается относительное сродство гемоглобина к оксиду углерода (константа Хила уменьшается с 2,3 до 1,8), улучшаются кислородсвязывающие и газотранспортные свойства крови. Препарат ускоряет элиминацию оксида углерода из организма, снижает потребность тканей в кислороде, способствует повышению устойчивости к гипоксии органов, наиболее чувствительных к недостатку кислорода (головного мозга, миокарда, печени), уменьшает выраженность метаболического ацидоза.

Ацизол быстро адсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови при приеме 120 мг препарата достигается через 1–1,5 ч, а после внутримышечного введения 1 мл (60 мг) — через 20–30 мин. Период полувыведения ацизола составляет 1–1,5 ч, через 8–10 ч регистрируются следовые количества препарата. Метаболизм препарата осуществляется в основном печению.

Максимальная суточная доза для взрослого человека составляет 240 мг (4 мл) при внутримышечном введении или 480 мг (4 капсулы) при приеме внутрь. Результаты испытаний по переносимости препарата не выявили какого-либо негативного влияния ацизола при его курсовом применении в таких дозах на клинико-лабораторные показатели, психологическое состояние и психофизиологический статус человека.

Наибольший эффект достигается при использовании ацизола в максимально ранние сроки после интоксикации продуктами окислительной термодеструкции. В связи с этим сразу после извлечения пострадавшего из зоны пожара (загазованного помещения) ему необходимо внутримышечно ввести 1 мл препарата.

После госпитализации пострадавшего в специализированный стационар в случае тяжелых поражений показано продолжение терапии: ацизол вводят внутримышечно по 1 мл 2–4 раза в сутки. С лечебной целью препарат также можно применять внутрь по 1 капсуле 4 раза в первые сутки, а в последующем по 1 капсуле 2 раза в день.

При высоком риске ингаляции оксида углерода спасателям, участвующим в ликвидации последствий пожаров, ацизол может назначаться профилактически: внутрь по 1 капсуле за 20–30 мин до вхождения в зону задымления (загазованности). При приеме капсул внутрь защитное действие ацизола сохраняется в течение 2–2,5 ч. Повторное применение препарата допускается через 1,5–2 ч.

С целью экстренной профилактики ацизол также можно вводить внутримышечно по 1 мл за 15–20 мин до вхождения в зону задымления (загазованности). При этом варианте использования защитное действие препарата сохраняется в течение 1,5–2 ч, а повторное применение допускается через 1 ч после первого введения.

Следует помнить, что применение ацизола не должно исключать общепринятого комплекса лечебных мероприятий при острых отравлениях оксидом углерода и, прежде всего, ингаляций кислорода. Терапия острых отравлений СО должна быть комплексной, направленной на ускоренное выведение оксида углерода из организма и ликвидацию последствий действия смешанной гипоксии, а также на предотвращение типичных осложнений интоксикации (отек мозга, пневмония, бронхолит и т. п.).

3.2. ТОКСИКОЛОГИЯ ДИОКСИДА УГЛЕРОДА, ВЗРЫВНЫХ И ПОРОХОВЫХ ГАЗОВ

3.2.1. Физико-химические свойства

В атмосфере пожара всегда в большом количестве присутствует диоксид углерода (углекислый газ, CO_2). Диоксид углерода — бесцветный газ, тяжелее воздуха, кисловатого вкуса и запаха; при возгонке затвердевает, минуя жидкое состояние превращается в «сухой лед», растворим в воде. Коэффициент растворимости в сыворотке крови — 0,58. В качестве химического реагента умеренно активен. При высоких температурах восстанавливается в монооксид углерода в присутствии угля и некоторых металлов. Реагирует со многими органическими соединениями, карбоксилируя их. При отсутствии вентиляции скапливается в защитных помещениях, трюмах, складах и т. п.

Диоксид углерода образуется при полном сгорании органического материала, окислении углеродистых соединений, гние-

нии и брожении в силосных ямах и овощехранилищах. Промышленные источники поступления в атмосферу — сжигание топлив, производство сахара и т. п.

Диоксид углерода входит в состав взрывных (пороховых) газов, воздействие которых весьма реально при пожарах на складах боевого оружия и взрывчатых средств как боевого, так и производственного предназначения.

Взрывчатыми веществами называются химические соединения, способные вступать в химические реакции с мгновенным выделением тепловой энергии и газов. Среди взрывчатых веществ наиболее часто используются тринитротолуол (тротил, ТНТ), тетрил, нитроглицерин, гексоген, тентранитропентаэритрит (ТЭН), различные сорта порохов, мелинит, динамит, пикриновая кислота, нитроклетчатка. Кроме того, для инициации взрыва применяют вещества, обеспечивающие пусковую реакцию взрыва с детонацией боеприпаса (азид свинца, гремучая ртуть и др.). Газообразные продукты разложения взрывчатых веществ называют взрывными или пороховыми газами.

В последние десятилетия в связи с бурным развитием ряда отраслей горно-добывающей промышленности резко возросли производство и потребление взрывчатых веществ. Предприятия современной индустрии потребляют многие сотни тысяч тонн промышленных взрывчатых веществ. Строгие правила хранения, перевозок и использования взрывчатых веществ делают опасность их неконтролируемого взрыва маловероятной.

Для того чтобы промышленные взрывчатые вещества взорвались, необходимо сильное внешнее воздействие. Чаще всего таким воздействием является продолжительное нагревание взрывчатых веществ до высокой температуры — пожар. Наиболее типично в этих условиях, что горение через определенное время (несколько минут) переходит в детонацию с ее катастрофическими последствиями. Упомянутый переход горения в детонацию носит, как правило, вероятностный характер и для многих взрывчатых веществ практически не изучен. Эти обстоятельства затрудняют прогнозирование аварийных ситуаций и их анализ, а также разработку адекватной системы пожаро- и взрывобезопасности.

Состав пороховых и взрывных газов неоднороден. Наибольшую опасность представляют оксид и диоксид углерода, оксиды азота. Количество образующихся ядовитых газов меняется в за-

висимости от способа разложения взрывчатых веществ и порохов (вспышка, сгорание, детонация), а также полноты сгорания взрывчатых веществ. При сгорании порохов содержание оксидов азота увеличивается до 30–40%. При детонации взрывчатых веществ содержание оксида углерода, самого токсичного компонента газовой смеси, может достигать 30–60%.

Ряд наблюдений свидетельствует, что токсичные агенты взрывных газов обладают взаимным потенцированием: углекислота, возбуждая дыхательный центр, улучшает абсорбцию других газов; окись углерода способствует увеличению токсичности окислов азота, которые, в свою очередь, повышают чувствительность организма к действию угарного газа.

3.2.2. Токсичность

Диоксид углерода обладает нейротропным (наркотическим) действием, раздражает кожу и слизистые оболочки, в зависимости от дозы вызывает возбуждение (в малых дозах) или угнетение (в больших дозах) дыхательного центра, влияет на тонус центральных (сужение) и периферических сосудов, в том числе и венозных (расширение).

Токсические уровни диоксида углерода для человека, изложенные в справочнике «Вредные химические вещества» (под ред. В. А. Филова, 1988), представлены в табл. 21.

Таблица 21

Зависимость проявлений действия диоксида углерода на организм от его концентрации

Уровень CO ₂ , %	Проявления действия газа
0,25–1	Изменения функции внешнего дыхания и кровообращения
2,5–5	Головная боль, раздражение слизистых оболочек верхних дыхательных путей, гипервентиляция, тахикардия, гипертензия
7	К перечисленным явлениям добавляются: потливость, шум в ушах, тахикардия, головокружение, психическое возбуждение, рвота, гипотермия, нарушения темновой адаптации и аккомодации, светобоязнь, признаки поражения головного и спинного мозга
20	Смерть от остановки дыхания при отсутствии судорог (или могут быть кратковременные судороги) через несколько секунд

Концентрация CO₂ в 6% выдерживалась добровольцами примерно в течение 20 мин или чуть больше, а 10,4% — не более

0,5 мин. Считается, что концентрация CO_2 в 8–10% всегда смертельна (табл. 22).

Таблица 22

Влияние диоксида углерода в различных концентрациях в атмосфере на поведение человека

Концентрация CO_2 в воздухе, ч/млн	Симптоматика
250–300	Обычная концентрация, поведение не изменено
300–2000	Нет выраженных эффектов даже при длительной ингаляции
18 000	Увеличение легочной вентиляции на 50%
25 000	Увеличение легочной вентиляции на 100%
50 000	Симптомы интоксикации развиваются при 30-минутном воздействии, головная боль, слабость
90 000	Гибель при 4-часовом воздействии
12 000	Потеря сознания через 30 с — 1 мин, смерть наступает через 5–8 мин

Особого внимания заслуживает ситуация с накоплением CO_2 в закрытых помещениях, где присутствуют люди. Их отравления развиваются как в связи с накоплением CO_2 (в выдыхаемом воздухе содержится до 4% углекислого газа), так и с одновременным снижением O_2 во вдыхаемом воздухе. При этом накопление угольного ангидрида в воздухе идет тем быстрее, чем более интенсивную работу выполняют люди, находящиеся в помещении. Работа же в противогасах еще более увеличивает вероятность отравления CO_2 , очевидно, в зависимости от величины вредного пространства конкретных индивидуальных средств защиты органов дыхания. Таким образом, при выполнении физической работы, переохлаждении симптомы отравления углекислым газом наступают быстрее и при меньшем его содержании.

Предельно допустимая концентрация диоксида углерода в воздухе — не более 0,7–1%.

По сравнению с другими компонентами дыма это вещество менее токсично. Однако повышение концентрации диоксида углерода в воздухе приводит к развитию одышки, что сопровождается увеличением минутного объема дыхания и ускорением поступления в организм человека других ядовитых веществ.

3.2.3. Механизм действия и проявления интоксикации

Токсическое действие углекислоты обусловлено, главным образом, следующими процессами. Возникающая при вдыхании углекислоты гиперкапния усугубляет состояние гипоксии в силу более полной диссоциации оксигемоглобина и снижения его синтеза в легких, приводит к росту периферического сопротивления и реологическим расстройствам кровотока. Кроме того, гиперкапния ведет к ухудшению газообмена в легких и снижению объема легочной вентиляции. Наряду с этим респираторный ацидоз является причиной паралитического расширения сосудов головного мозга и нарушений мозгового кровообращения, снижения силы сердечных сокращений (после фазы предварительного усиления), нарушений функции почек и др.

В клинической картине отравлений углекислотой прослеживается определенная фазность. В начале интоксикации CO_2 наблюдаются возбуждение, беспокойное поведение, состояние эйфории, повышенная говорливость, бессонница. Объективно при этом отмечается гиперемия кожных покровов, особенно лица, повышение кожной температуры, гипергидроз, одышка, тахикардия, артериальная и венозная гипертензия. Затем все перечисленные явления усиливаются, кожа приобретает синюшно-багровый цвет, развивается «ацидотическая кома». Смерть наступает от остановки дыхания.

При легких отравлениях и отравлениях средней тяжести (концентрация углекислого газа во вдыхаемом воздухе до 5%) отмечаются общемозговые расстройства — головная боль, головокружение, рвота и др. При пожарах чаще наблюдаются тяжелые и смертельные отравления вследствие избытка диоксида углерода и недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе. Смерть наступает в течение нескольких минут от остановки дыхания при быстрой потере сознания. Если пострадавшего удастся спасти, удалив из пораженной зоны, то коматозное состояние сохраняется от нескольких минут до нескольких часов, развивается гипертермия, возникают клонико-тонические судороги, отек мозга.

Для интоксикаций, вызванных углекислым газом, характерно, что после длительного пребывания в помещении даже с относительно небольшим содержанием CO_2 (3–4%) при выходе на чистый воздух возможно появление головокружения, ухудшения

самочувствия и даже кратковременная потеря сознания. Это обстоятельство может привести к несчастным случаям (падение с высоты, травматизация и др.).

Отравления взрывными и пороховыми газами следует рассматривать как комбинированное поражение. Комплекс патологических явлений, наблюдаемых после вдыхания газовых смесей, образующихся при взрывах, называют *пороховой болезнью*.

Впервые внимание к взрывным газам было привлечено во время русско-японской войны (1904–1905 гг.), когда при осаде Порт-Артура и в Цусимском бою оказалось много погибших от газов, образовавшихся при взрывах больших японских снарядов. Считается, что наиболее опасной обстановкой, чреватой появлением отравлений взрывными газами, является морской бой. Различают следующие формы отравлений взрывными и пороховыми газами: отравления по типу интоксикации оксидом углерода; отравления по типу интоксикации оксидами азота или диоксидом углерода; смешанные формы, аккумулирующие черты разных упомянутых типов отравлений.

В случае преобладающего содержания оксида углерода наблюдается симптомокомплекс, обусловленный кислородным голоданием. В тяжелых случаях у пострадавших развивается коллаптоидное состояние и появляются общие судороги. В крови обнаруживается карбоксигемоглобин. Подробно проявления интоксикаций СО описаны выше.

Оксиды азота вызывают раздражение слизистых оболочек глаз и дыхательных путей. Они обладают удушающим действием и могут вызвать развитие токсического отека легких. Крайне редко оксиды азота приводят к развитию кислородного голодания гемического типа вследствие образования метгемоглобина. Возможно существенное снижение артериального давления за счет нитритного действия некоторых из оксидов азота.

Среди более или менее отчетливо очерченных клинических симптомокомплексов пороховой болезни наиболее часто встречается синдром ложного опьянения («пороховое опьянение»), в этиологии которого наряду с действием окиси углерода большое значение придается влиянию на организм углекислоты. Характерен внешний вид больного: лицо одутловато, гиперемировано, склеры инъецированы. Нередко наблюдается тошнота и рвота. Пострадавшие находятся в подавленном или возбужденном состоянии, жестикулируют, много говорят, жалуются на мигрень,

шум в ушах, головокружение. В дальнейшем наблюдается дремотное состояние и тяжелый сон с кошмарными сновидениями. Пульс в начале интоксикации может быть редким, затем обязательно учащается. Наблюдается гипертензия. По мере развития интоксикации нарастает цианоз, дыхание становится патологическим, типа Чейна—Стокса, и в крайне тяжелых случаях наступает смерть от центрального паралича дыхания.

В большинстве случаев имеют место смешанные формы токсического действия всего комплекса токсичных агентов, входящих в состав взрывных и пороховых газов. После отравлений взрывными газами часты постинтоксикационные осложнения в виде астенического, астеновегетативного синдрома, заболеваний органов кровообращения и дыхания.

В диагностике отравлений взрывными и пороховыми газами существенную помощь может оказать обнаружение в крови карбоксигемоглобина и метгемоглобина.

3.2.4. Принципы профилактики и лечения отравлений

Меры профилактики в принципе аналогичны описанным для оксида углерода. Необходим строжайший контроль за соблюдением техники безопасности при проведении саперных работ, учебных стрельб, санитарно-гигиенических требований к местам хранения боеприпасов и взрывчатых веществ.

Изолирующие противогазы надежно защищают от поражений взрывными и пороховыми газами. Фильтрующий противогаз хорошо задерживает только оксиды азота. Он может быть использован совместно с гопкалитовым патроном или комплектом дополнительного патрона.

Во всех случаях, сопровождающихся остановкой дыхания, для спасения жизни пораженных необходимы искусственная вентиляция легких (за исключением пострадавших от оксидов азота) и ингаляция кислорода. Последующее оказание медицинской помощи должно различаться в зависимости от развившейся формы отравления.

У всех пораженных с явлениями раздражения глаз и дыхательных путей можно предположить отравление оксидами азота и лечить их следует как пораженных веществами пульмонотоксического действия. В случаях образования значительного количе-

ства метгемоглобина для ускорения его диссоциации рекомендуется внутривенное введение 10–15 мл *хромосмона*.

Пострадавшим, находящимся в коматозном состоянии, оказывается медицинская помощь как при отравлениях оксидом углерода, включая и симптоматическое лечение, направленное на коррекцию жизненно важных функций организма.

3.3. ТОКСИКОЛОГИЯ ЦИАНИСТОГО ВОДОРОДА И ЦИАНИДОВ

Цианистый водород (синильная или цианистоводородная кислота) и ряд летучих цианидов (дициан, эфиры цианугольной кислоты — циклоны, нитрилы и др.) весьма широко представлены в спектре ядовитых продуктов горения материалов самого разного происхождения.

Есть сведения, что у пострадавших на пожарах в крови обнаруживается повышенный уровень цианидов. В результате проведенных исследований И. Л. Белешниковым (1996) установлено, что в крови людей, погибших в условиях пожара в жилом секторе, помимо карбоксигемоглобина, выявляются цианистые соединения в токсикологически значимых концентрациях. Наличие цианидов в крови пострадавших сопровождается их обнаружением во внутренних органах (легкие, печень, селезенка).

Все это оправдывает особое внимание, которое должно уделяться закономерностям становления токсических процессов, вызываемых воздействием цианидов. Имеются различия в видовой и индивидуальной чувствительности к ядам этой группы, а также изменения чувствительности в зависимости от возраста. Повторные отравления синильной кислотой значительно повышают чувствительность организма к цианидам.

Синильная кислота и многие ее производные относятся по виду токсического действия к общеядовитым веществам, вызывающим нарушения процессов биологического окисления, блокируя утилизацию кислорода тканями (тканевые яды). Для интоксикации веществами этой подгруппы характерны особенности, которые необходимо учитывать в диагностике и организации неотложной помощи. Так, все вещества подгруппы нарушают процесс потребления кислорода тканями, что приводит к резкому снижению артериовенозной разницы по O_2 ; понижают уровень синтеза CO_2 ; вызывают формирование метаболического ацидоза

(увеличивают концентрацию органических кислот в тканях). Как правило, они вызывают гипотермию.

Биологическая активность веществ рассматриваемой группы определяется степенью их сродства к дыхательным ферментам и особенностями их токсикокинетики. Наиболее токсичный агент из известных веществ общеядовитого действия — синильная кислота. Это вещество обладает и максимальным быстрым действием. Аналогично синильной кислоте действуют на организм многочисленные ее производные, а также сульфиды (сероводород — H_2S) и азиды (азид натрия — NaN_3).

3.3.1. Физико-химические свойства

В настоящее время известны различные группы химических соединений, содержащих группу CN в молекуле. Среди них: нитрилы — $R-CN$ (синильная кислота — HCN , дициан — $CN-CN$, цианистый калий — KCN , хлорциан — $Cl-CN$, пропионитрил — C_3H_7-CN и т. д.); изонитрилы — $R-NC^+$ (фенилизонитрилхлорид); цианаты — $R-O-CN$ (фенилцианат); изоцианаты — $R-N=C=O$ (метилизотиоцианат, фенилизотиоцианат); тиоцианаты — $R-S-CN$ (роданистый калий); изотиоцианаты — $R-N=C=S$ (метилизотиоцианат). Наименее токсичными (ЛД₅₀ более 500 мг/кг) являются представители цианатов и тиоцианатов. Изоцианаты и изотиоцианаты обладают раздражающим и удушающим действием. Общеядовитое действие (за счет отщепления в организме от исходного вещества иона CN^-) проявляют нитрилы и в меньшей степени изонитрилы. Высокой токсичностью отличаются, помимо самой синильной кислоты и ее солей, хлорциан, бромциан, а также пропионитрил, лишь в 3–4 раза уступающий по токсичности цианистому калию.

HCN — первый член ряда нитрилов и изонитрилов. Синильная кислота как химическое соединение известна в двух таутомерных формах (цианистая и изоцианистая кислоты), в которых углерод может быть четырех- и двухвалентным: $H-C=N \leftrightarrow H-N=C$. В обычных условиях преобладающей (95,5%) является цианистая кислота.

Химически чистая синильная кислота — бесцветная прозрачная летучая (873 мг/л при 20° С) жидкость, обладающая слабым запахом, напоминающим запах горького миндаля. Плотность жидкой синильной кислоты при 18° С равна 0,7, т. е. она легче

воды. Температура кипения синильной кислоты 26°C , температура затвердевания -15°C . Пары синильной кислоты легче воздуха.

Замещение атома водорода в молекуле HCN на алкил или арил уменьшает ядовитость вещества, так же влияет и замещение водорода на галоген или вторую нитрильную группу (дициан). Введение в молекулу галогенов делает вещество лакриматором. Если вместо водорода вводят остаток фосфорорганического вещества, то ядовитость увеличивается и меняется механизм токсического действия.

Известно, что многие строительные, отделочные материалы, такие как кирпич, бетон, древесина, резиновые изделия и другие, адсорбируют пары HCN (табл. 23). Пары синильной кислоты легко диффундируют через пористые стенки. Важно то, что текстильные волокна и пористые материалы очень легко адсорбируют пары синильной кислоты. К тому же проветриванием можно удалить только 75% адсорбированного яда [Франке Э., 1973].

Таблица 23

Способность некоторых материалов к адсорбции цианистого водорода

Материал	Адсорбционная способность, мг HCN/100 г материала
Резина	2
Полотно	13,6
Кожа	36,4
Конский волос	47,6
Перо	49,6
Фетр	74,4
Солома сухая	93
Солома влажная	126,3

Динамика нарастания и убывания опасных уровней цианистого водорода с учетом специально поставленных экспериментов описывается в работе И. Л. Белешникова (1996) следующим образом.

Установлено, что в тех экспериментах, когда горению подвергались азотсодержащие материалы, в начальной стадии пожара отмечалось постепенное нарастание концентраций CO_2 , CO и цианистого водорода.

На стадии развитого пожара отмечалось резкое возрастание температуры воздушной среды и концентраций анализируемых продуктов горения. Несмотря на высокие уровни содержания СО в атмосфере, содержание НbСО в крови животных колебалось в пределах 30%. В это же время в крови животных обнаруживались токсические и летальные концентрации цианидов.

На стадии затухания пожара, несмотря на падение концентрации СО в газовой среде пожара, содержание НbСО оставалось в большинстве опытов на том же уровне. Концентрация цианидов в крови животных снижалась параллельно с уменьшением цианистого водорода в атмосфере пожара.

Таким образом, наиболее опасной следует признать стадию развитого пожара, когда образуются максимальные концентрации СО и HCN. Гибель экспериментальных животных в этом периоде наступала от комбинированного воздействия СО и HCN. В дальнейшем снижение содержания СО в среде пожара приводило к повышению токсического эффекта HCN, который может в подобных условиях обладать самостоятельным (независимым) действием, приводящим к гибели животных.

3.3.2. Токсичность

При отравлении через рот смертельной дозой синильной кислоты для человека является 1 мг/кг, для ее солей: NaCN — 2,5 мг/кг, KCN — 3,5 мг/кг.

При ингаляционных поражениях синильной кислотой LC_{50} составляет 2 г/(мин · м³). Смертельная концентрация паров цианистого водорода — 0,01–0,015 об.% при экспозиции 30–60 мин или 0,02–0,05 об.% при воздействии в течение нескольких минут. Э. Франке (1973) приводит следующие цифры токсичности: концентрация 0,08 мг/л эффективна независимо от времени экспозиции; 0,1 мг/л при экспозиции 15 мин может закончиться тяжелым отравлением, а более 15 мин — смертью; 0,2 мг/л в течение 10 мин и 0,3 мг/л в течение 5 мин — смертельные концентрации. При длительном пребывании в атмосфере с высокой (выше 0,5 мг/л) концентрацией синильной кислоты без средств защиты кожи, несмотря на наличие противогаса, могут произойти отравления.

3.3.3. Токсикокинетика

Отравления синильной кислотой возможны при вдыхании ее паров, резорбции через кожу яда в газообразном и жидком состоянии, а также при попадании жидкой синильной кислоты в желудочно-кишечный тракт (с зараженной водой и пищей). Актуальными для поражения людей на пожарах являются только первые два пути аппликации яда.

Попадая внутрь, вещество быстро диссоциирует, и ион CN^- быстро распределяется по органам и тканям. Малые размеры циан-иона позволяют ему легко преодолевать различные гистогематические барьеры. Синильная кислота в небольшом количестве выделяется легкими в неизменном виде, что обуславливает запах горького миндаля в выдыхаемом пострадавшим воздухе. Большая же часть яда разрушается в организме, превращаясь в малотоксичные соединения, и выделяется через почки в виде роданидов. Максимум выделения роданистых соединений из организма отравленного отмечается на вторые сутки.

Центральная реакция биотрансформации цианидов — это вытеснение циан-группой сульфитной группы из молекулы эндогенно синтезируемого в клетке тиосульфата с образованием практически нетоксичных роданистых соединений. Как полагают, донорами серы в клетках могут являться тиосульфитные ионы ($S_2O_3^-$), цистеин, тиосульфаны (RS_nSH). Превращение идет при участии тканевых ферментов (главным образом печени и почек) тиосульфатцианидсульфидтрансферазы (роданаза) и β -меркаптопируватсульфидтрансферазы. При этом интенсивность обезвреживания яда составляет 1 мг $CN/(кг \cdot ч)$. Считается, что если скорость поступления яда извне сопоставима со скоростью его обезвреживания в организме, то интоксикация практически не развивается. У млекопитающих роданаза содержится в значительных количествах в нервной ткани, особенно в ЦНС. Гораздо меньше ее содержится в других органах, в том числе в печени и почках.

Внутри клетки роданаза располагается в матриксе митохондрий, а это означает, что при острых отравлениях эта система не может работать высокоэффективно, так как введенный извне тиосульфат плохо проникает в митохондрии. Под влиянием фермента β -меркаптопируватсульфидтрансферазы происходит взаимодействие β -меркаптопировиноградной кислоты с цианидами. В результате этой реакции образуются пируват и тиоцианаты

[Голиков С. Н. и др., 1986]. Приведенную реакцию рассматривают как один из альтернативных путей детоксикации цианидов в организме. Наибольшая активность 3-меркаптопируватсульфид-трансферазы сосредоточена в печени и почках; внутри клетки этот фермент распределен поровну между матриксом митохондрий и цитозолем.

Частично синильная кислота окисляется до нетоксичной циановой (HCNO) и далее до NH_3 и CO_2 .

Помимо ферментативной детоксикации, цианиды подвергаются взаимодействию с глюкозой, кобальтом, в результате чего происходит связывание CN-группы и образуются нетоксичные соединения.

Таким образом, в организме существует комплекс ферментативных и неферментативных реакций, обеспечивающих преобразование HCN в нетоксичные соединения, выводимые из организма почками.

Л. А. Тиунов (1986) подчеркивает, что врожденные или приобретенные дефекты биохимической системы детоксикации цианидов могут привести к повышению чувствительности организма к поражающему действию этих ядов даже в очень малых концентрациях.

Детальное представление о естественных механизмах детоксикации цианистых соединений лежит в основе разработки антидотного лечения интоксикаций цианидами.

3.3.4. Механизм токсического действия

Цианиды угнетают окислительно-восстановительные процессы в тканях, нарушая последний этап передачи протонов и электронов цепью дыхательных ферментов, находящихся на внутренней мембране митохондрий, от окисляемых субстратов на кислород.

Как известно, на этом этапе переносчиком протонов и электронов является цепь цитохромов (цитохромы b, C1, C, a и a₃). Последовательная передача электронов от одного цитохрома к другому приводит к окислению и восстановлению находящегося в них железа ($\text{Fe}^{3+} \leftrightarrow \text{Fe}^{2+}$). Конечным звеном цепи цитохромов является цитохромоксидаза. Установлено, что энзим включает 4 единицы гема «а» и 2 единицы — «а₃». Именно с цитохромоксидазы электроны передаются кислороду, доставляемому к тканям кровью.

Цианиды, обладая высоким сродством к трехвалентному железу цитохромоксидазы, обратимо соединяются с ним, и фермент теряет способность активировать кислород путем передачи ему электрона с образованием супероксид-аниона O_2^- , в форме которого кислород может использоваться в окислительных процессах в клетке. Установлено, что циан-ионы CN^- , растворенные в крови, достигают тканей, где вступают во взаимодействие с трехвалентной формой железа цитохрома a_3 цитохромоксидазы (с Fe^{2+} цианиды не взаимодействуют). Соединившись с цианидом, цитохромоксидаза утрачивает способность переносить электроны на молекулярный кислород.

Все цианиды могут вызвать снижение коэффициента утилизации кислорода в среднем на 80%. Синильная кислота действует посредством мгновенной блокады цитохромоксидазы, в результате чего в митохондриях накапливаются протоны и электроны, тормозится вся система биологического окисления и, в конечном итоге, нарушается идущий сопряженно синтез АТФ. Вследствие выхода из строя конечного звена окисления блокируется вся дыхательная цепь и развивается тканевая гипоксия. Кислород с артериальной кровью доставляется к тканям в достаточном количестве, но ими не усваивается и переходит в венозное русло.

Таким образом, наиболее общепринятой гипотезой токсического действия цианидов являются представления о вызываемой ядом блокаде электронпереносящей цепи митохондрий, что, в свою очередь, сопряжено со снижением уровня АТФ и последующим нарушением функций вплоть до гибели наиболее чувствительных к гипоксии клеток.

Наиболее страдающими тканями и органами оказываются те, в которых энергетическое обеспечение происходит за счет окислительного фосфорилирования в терминальном звене биологического окисления, т. е. в первую очередь — это ЦНС (особенно дыхательный центр). Угроза летального исхода становится реальной, если угнетение окислительных реакций в ЦНС достигает 65%, что возможно от одного вдоха воздуха, содержащего смертельную концентрацию яда. Таким образом, в клинике интоксикации синильной кислотой симптомы поражения центральной нервной системы выступают на первое место. Угнетение тканевого дыхания в ткани мозга приводит к возбуждению и последующей гибели нейронов. При больших дозах яда смерть может наступить практически мгновенно.

В качестве прямых метаболических последствий блокады цитохромоксидазы рассматриваются изменения процессов окисления углеводов и баланса макроэргических соединений; характерные изменения углеводного обмена: ингибирование цикла Кребса, сначала усиление, а затем ингибирование гликолиза, двукратное усиление окисления глюкозы по пентозофосфатному пути и активация гликогенолиза. Итог — переход клетки на более интенсивное и менее продуктивное в энергетическом плане окисление глюкозы, причем образующиеся восстановительные эквиваленты НАДН₂ и НАДФН₂ в значительной части не утилизируются из-за блокады электронпереносящей цепи митохондрий. Эти нарушения способствуют закислению цитоплазмы (изменение рН внутри клетки).

К тому же цианистые соединения могут угнетать активность и других железосодержащих ферментов, таких, например, как лактатдегидрогеназа, каталаза, пероксидаза, декарбоксилаза.

Давно известно, что синильная кислота оказывает неодинаковое угнетающее действие на тканевое дыхание различных органов и тканей, при этом считается, что сердечная мышца обладает большей устойчивостью, чем другие органы; скелетная же мышца реагирует иначе, чем миокард. По расчетам О. Ф. Квасенко (цит. по С. Н. Голикову, 1978), при угнетении окислительных процессов в головном мозге на 65–74% в печени отмечается их угнетение только на 15–21%, в почках — на 16–33%, а в сердечной мышце — лишь на 8–10%. Различие в устойчивости тканей и органов к действию HCN может быть объяснено разной ролью ферментных систем составляющих их клеток в осуществлении побочных путей клеточного дыхания.

Механизмом ингибирования клеточного дыхания цианидами нельзя объяснить известного в клинике отравлений резкого учащения дыхания с первых минут интоксикации. Помимо непосредственного действия цианидов на ткани, существенную роль в формировании острых симптомов поражения играет рефлекторный механизм.

Организм располагает специализированными структурами, чувствительность которых к развивающемуся дефициту макроэргов на много превосходит все другие ткани. Наиболее изученным из этих образований является каротидный клубочек (*glomus caroticum*). Каротидный клубочек расположен в месте бифуркации общей сонной артерии на внутреннюю и наружную. Через него за минуту протекает около 20 мл крови на 1 г ткани (через

головной мозг — 0,6 мл). Он состоит из двух типов клеток (по Гессу): богатых митохондриями гломусных клеток (I типа) и капсулярных клеток (II типа). Окончания нерва Геринга, связывающего структуру с ЦНС, пронизывают тела клеток II типа и приходят в соприкосновение с клетками I типа. М. Л. Беленький показал, что рефлексы с гломуса возникают при изменениях PaO_2 , pH, других показателей обмена, которые отмечаются уже при минимальных нарушениях условий, необходимых для осуществления процесса окислительного фосфорилирования. Сильнейшим возбуждающим агентом этой структуры является цианистый калий. Был сделан вывод, что основная физиологическая роль каротидного клубочка — сигнализировать ЦНС о надвигающемся нарушении энергетического обмена. Есть предположение, что пусковым звеном формирующихся в гломусе рефлекторных реакций является понижение в клетках I типа уровня АТФ. Понижение уровня АТФ провоцирует выброс гломусными клетками химических веществ, которые и возбуждают окончания нерва Геринга. Хорошо известна чувствительность гломуса к ряду нейроактивных соединений, например Н-холиномиметиков, катехоламинов [Аничков С. В., 1982]. Однако известно также и то, что ни одно из них не изменяет чувствительности структуры к цианиду. Действие адекватных раздражителей на гломус сопровождается возбуждением ЦНС, повышением АД, брадикардией, учащением и углублением дыхания, выбросом катехоламинов из надпочечников и, как следствие этого, гипергликемией и т. д. То есть всеми теми реакциями, которые отмечаются в ранних стадиях интоксикации веществами общеядовитого действия.

Каким бы образом не нарушали токсиканты механизмы энергообеспечения, реакция организма во многом однотипна. Проявления интоксикации — это эффекты, формирующиеся сначала как следствие возбуждения и перевозбуждения специализированных регулирующих систем (например, гломуса), а затем — как следствие нарушения биоэнергетики непосредственно в тканях [Куценко С. А., 2004].

В ряде работ были попытки пересмотреть всеобъемлющую патогенетическую значимость блокады цитохромоксидазы и угнетения окислительного фосфорилирования в токсическом действии цианидов [Piantadosi С. А. et al., 1983; Venabid А. L. et al., 1987]. В связи с этим предполагается существование у цианидов

патогенетически значимых мишеней на уровне нейромедиаторных систем.

Динамика развития интоксикации, отсутствие прямой зависимости клинической картины отравления от степени угнетения цитохромоксидазы, несовпадение выраженности симптоматики заболевания и глубины нарушений окислительного фосфорилирования, а также ряд других противоречий в общепринятой схеме токсического эффекта цианистого водорода не позволяют все сводить только к непосредственному взаимодействию яда и цитохромов.

Известно, что цианиды способны блокировать свыше десятка металлосодержащих ферментов. Это или ферменты, в состав простетических групп которых входят металлы переменной валентности, или ферменты, образующие ковалентные энзим-субстратные интермедиаты типа Шиффова основания. Патогенетически значимым считается лишь ингибирование тех ферментов, которые чувствительны к цианиду в концентрациях не выше 1–3 мМ/л.

Большое значение в патогенезе интоксикации цианидами имеет ингибирование ферментов антиоксидантной защиты (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза), что происходит уже при достаточно малых концентрациях яда. Следовательно, возможно неконтролируемое развитие свободнорадикального окисления, губительного для клеток.

Патогенетически значимым является угнетение цианидами пиридоксалевого ферментов, в частности глутаматдекарбоксилазы, которая контролирует ключевую реакцию синтеза сразу двух нейротрансмиттеров — ГАМК и глутамата. Это положение еще нуждается в экспериментальном подтверждении.

Важным обстоятельством, детализирующим токсикодинамику цианидов, является их способность активировать гуанилатциклазу уже в концентрациях 0,1–3 мМ/л [Vesely D. L. et al., 1979]. В эксперименте наблюдали дозозависимое увеличение концентрации циклического гуанозинмонофосфата в ткани мозга, причем отмечалась тесная корреляция между этим показателем и судорожной активностью животных [Folbegrova F. J., 1981].

Анализ возможных патогенетически значимых мишеней цианида позволил прийти к выводу о существовании альтернативных биомишеней на уровне систем вторичных мессенджеров (циклические нуклеотиды, эндогенный оксид азота и т. п.) и нейротрансмиттеров на межклеточном уровне.

Патохимические эффекты цианида при действии на клетки нервной ткани связаны и с нарушением ядом системы регуляции внутриклеточного кальция. При этом невозможность поддержания необходимого уровня асимметричности концентрации кальция внутри клетки может привести к тяжелым дезинтеграционным процессам как на уровне отдельной клетки, так и в целостном организме. Система регуляции внутриклеточного кальция объединяет вне- и внутриклеточные потоки информации в единое целое и является одним из наиболее уязвимых звеньев клеточного метаболизма.

Известен факт увеличения концентрации свободного ионизированного кальция в цитоплазме клеток под влиянием цианистых соединений, но механизмы этого увеличения и патогенетическая значимость нарушений кальциевого гомеостаза еще недостаточно ясны.

В работе М. А. Королюка (1994) констатировано, что изменение концентрации внутриклеточного кальция входит в структуру ранних метаболических реакций клеток нервной ткани на воздействие цианида и обусловлено сочетанием процессов поступления внеклеточного кальция и его перераспределения между внутриклеточными пулами по механизмам, не связанным прямо с блокированием цитохромоксидаз. Фармакологическое воздействие на кальцийзависимые биохимические механизмы приводит к модификации токсичности цианида: блокаторы кальциевых каналов снижают токсичность, а метилксантины, сердечные гликозиды оказывают потенцирующее действие.

Говоря о патогенезе интоксикации, следует подчеркнуть, что в основе отравления цианидами лежит выраженная тканевая гипоксия. Ее развитие приводит к изменению клеточного, газового и биохимического состава крови. Содержание в крови эритроцитов увеличивается вследствие рефлексорного сокращения селезенки и выхода клеток из депо. Парциальное давление кислорода в венозной крови возрастает. Цвет венозной крови становится ярко-алым за счет избыточного содержания оксигемоглобина. Содержание CO_2 в крови уменьшается вследствие меньшего образования углекислоты и усиленного выделения ее при гипервентиляции легких. Такая динамика газового состава вначале приводит к газовому алкалозу, который затем сменяется метаболическим ацидозом. В крови накапливаются недоокисленные продукты обмена веществ (лактат, ацетоновые тела и др.), наблюдается гипергликемия. В результате тканевой гипоксии,

развивающейся под влиянием синильной кислоты, в первую очередь нарушаются функции центральной нервной системы.

3.3.5. Основные проявления интоксикации

Клиническая картина поражения цианидами характеризуется ранним появлением признаков интоксикации, быстрым течением и развитием явлений кислородного голодания с преимущественным поражением центральной нервной системы, гибелью от остановки дыхания.

Острое поражение синильной кислотой может протекать в двух формах: молниеносной (апоплексической) и замедленной.

При *молниеносной форме* симптомы поражения развиваются чрезвычайно быстро (потеря сознания, частое и поверхностное дыхание, частый аритмичный пульс, кратковременные судороги). Смерть пораженного наступает через несколько минут от остановки дыхания.

При *замедленной форме* симптомы поражения развиваются постепенно, а в случае тяжелого течения интоксикации смерть может наступить в более поздние сроки. По характеру проявлений интоксикации в замедленной форме выделяют 3 степени тяжести поражения: легкую, среднюю и тяжелую.

Легкая степень поражения (возникает при концентрации 0,04–0,05 мг/л и времени действия более часа) характеризуется субъективными расстройствами: неприятный металлический вкус во рту, слабость, головокружение, затем тошнота, рвота, слюноотечение, онемение кончика языка и затруднение речи, одышка. Мышечная слабость и общая разбитость сохраняются 1–3 сут. Выздоровление полное.

Средняя степень поражения развивается вскоре (30–60 мин) после вдыхания цианидов в концентрации 0,12–0,15 мг/л. К описанным выше жалобам присоединяются чувство страха смерти, состояние возбуждения. Дыхание становится поверхностным, слизистые оболочки и кожа лица приобретают алую окраску, пульс урежен и напряжен, артериальное давление повышается. Могут возникать клонические судороги, кратковременная утрата сознания. Восстановление работоспособности происходит через 4–6 сут.

Тяжелая степень (вдыхание в течение 5–10 мин воздуха, содержащего 0,25–0,4 мг/л яда) поражения возникает после короткого скрытого периода (минуты).

При тяжелой интоксикации цианидами условно различают четыре стадии: начальную, диспноэтическую, судорожную, паралитическую (коматозную).

Начальная стадия характеризуется в основном субъективными ощущениями: неприятный жгучий горьковатый вкус во рту и характерное ощущение запаха горького миндаля, онемение, «оде-ревенение» языка, головные боли, головокружение, сильные боли в области сердца. Затрудняется речь. Обращает на себя внимание выраженная одышка с самого начала интоксикации. Подобный феномен иногда в литературе именуется «цианидным эффектом». Иными словами, одышка, явно носящая рефлекторный характер, но при очень хорошем насыщении крови кислородом. Объяснение этому явлению, т. е. учащению дыхания в ответ на рефлекторное влияние с хеморецепторов каротидной зоны, дано выше. Дальнейшая эволюция дыхания в течение острой интоксикации цианидами уже связана с развивающейся тканевой гипоксией в самом дыхательном центре, приводя к его угнетению. При выраженном угнетении дыхательного центра рефлекторные влияния со стороны каротидных клубочков, как правило, уже не приводят к возбуждению дыхания. Наблюдается гипертензия и тахикардия. Уже в этом периоде можно отметить покраснение слизистых оболочек, кожи лица (румянец), раздражение и покраснение конъюнктив. Эта стадия кратковременна и быстро переходит в следующую, диспноэтическую стадию.

Для *диспноэтической стадии* характерны, прежде всего, значительные нарушения дыхательной деятельности: глубокая и частая одышка, мучительное удушье, затем замедление дыхания, нарушение его ритма и глубины. Нарастает слабость, общее беспокойство, страх смерти. Нарушается, а затем утрачивается сознание. Расширяются зрачки, появляется экзофтальм. Сердечный ритм замедляется, пульс напряжен. На ЭКГ, зарегистрированной в это время, имеются признаки, характерные для острой коронарной недостаточности. Наблюдается тризм жевательной мускулатуры. Отмечается алый цвет видимых слизистых оболочек и кожи. Дыхание становится стерторозным (короткий вдох, длительный выдох), позже — апноэтическим.

В *судорожной стадии* сознание полностью утрачено. Дыхание аритмичное, редкое, затрудненное, во время судорог отсутствует. Пульс еще более урежается. На ЭКГ иногда регистрируется атриовентрикулярная блокада. Артериальное давление повышено. Отчетливый мидриаз и экзофтальм. Приступы тонических

судорог чередуются с кратковременным периодом ремиссии, вслед за которой наступает рецидив интоксикации. Возможно развитие тетануса.

При наступлении *паралитической стадии* судороги ослабевают, тонус мышц снижается, наступает состояние глубокой комы, арефлексии; наблюдаются непроизвольные дефекация и мочеиспускание; дыхание становится редким, поверхностным, аритмичным, прерывистым, временами типа Чейна—Стокса. Пульс учащен, аритмичен, артериальное давление резко падает. Смерть наступает от остановки дыхания, сердце останавливается спустя 7—10 мин.

Развитие отравлений в большинстве случаев идет бурными темпами, и отграничить отдельные стадии невозможно. Тем не менее в некоторых случаях время, в течение которого пострадавший находится в бессознательном состоянии с полной потерей рефлексов, расстройством дыхания, может исчисляться часами. Обычно же летальный исход, особенно при отравлении парами синильной кислоты, наступает в течение нескольких минут, реже десятков минут, после попадания яда в организм. В прогностическом отношении неблагоприятным считается раннее развитие мидриаза, экзофтальма, быстрый переход от первоначальной тахикардии к брадикардии.

При благоприятном течении интоксикации судорожный период может длиться часами, после чего симптомы отравления ослабевают. У выживших после тяжелого отравления наблюдается медленная реконвалесценция, при этом чем тяжелее отравление и чем позже начато лечение, тем более вероятны глубокие и стойкие изменения в отдаленном периоде интоксикации. Вообще следует считать, что после тяжелых отравлений синильной кислотой полное выздоровление принципиально невозможно.

Выраженность, характер осложнений и последствий отравления во многом зависят от продолжительности гипоксического состояния, в котором пребывает пораженный. Особенно частыми являются нарушения функций нервной системы. После перенесения острого отравления в течение нескольких недель наблюдаются головные боли, повышенная утомляемость, нарушение координации движений. Речь затруднена. Иногда развиваются параличи и парезы отдельных групп мышц. Возможны нарушения психики.

Наблюдаются стойкие изменения функций сердечно-сосудистой системы вследствие ишемии миокарда.

Нарушения дыхательной системы проявляются функциональной лабильностью дыхательного центра и быстрой его истощаемостью при повышенных нагрузках.

3.3.6. Клинико-лабораторная диагностика

Диагностика поражения цианидами основывается на следующих признаках: внезапность появления симптомов поражения, последовательность развития и быстротечность клинической картины, запах горького миндаля в выдыхаемом воздухе, алая окраска кожных покровов и слизистых оболочек, широкие зрачки и экзофтальм. Для подтверждения диагноза имеет значение то обстоятельство, что кожа и слизистые оболочки сохраняют розовую окраску, несмотря на наличие судорог. Преобладание симптомов поражения ЦНС (головокружение, общая слабость, атаксия, беспокойство, судороги) сближают эту интоксикацию с отравлениями угарным газом. Между этими отравлениями необходимо проводить дифференциальную диагностику (табл. 24).

Таблица 24

Критерии для дифференциальной диагностики отравлений цианидами и оксидом углерода

Признак отравления	Синильная кислота	Оксид углерода
Темп развития интоксикации	Стремительный	Постепенный
Окраска кожи и слизистых оболочек	Розовая	Розовая (малиновая)
Состояние зрачков	Расширены	Без особенностей
Поражение ЦНС	Возбуждение — апатия — потеря сознания — клонико-тонические судороги	Эйфория — потеря сознания
Цвет крови	Алый (насыщена HbO_2)	Малиновый (насыщена HbCO)
Нарушения дыхания	Ранняя одышка, затем замедление дыхания, снижение его глубины. Запах горького миндаля	Учащение дыхания
Характер судорог	Клонико-тонические судороги с переходом в тонические судороги	Приступы клонических судорог

При посмертной диагностике у пораженных цианидами фиксируют алый цвет трупных пятен, расширенные зрачки, экзофтальм, запах горького миндаля от внутренних органов и головного мозга. Отмечают полнокровие печени и селезенки, мелко-

точечные кровоизлияния под плеврой, эндокардом, эпикардом, инъекцию сосудов, отечность мозговых оболочек; в коре головного мозга — симметрично расположенные мелкие кровоизлияния и гнезда размягчения. Для дифференциальной диагностики главными критериями являются: запах горького миндаля, красная окраска трупных пятен (при условии, что все пятна имеют алый цвет), красная окраска крови, симметричность кровоизлияний в мозг. Большое значение в установлении истинной причины смерти имеет посмертное обнаружение достоверных признаков поражения именно цианидами. В судебно-медицинской практике встречаются случаи, когда исследованию подвергаются обугленные трупы людей или их части, что делает невозможным забор жидкой крови для судебно-химического исследования. Отсутствие результатов подобного исследования в ряде случаев вызывает затруднение у судебно-медицинских экспертов в установлении причины смерти. В этом смысле практически важен вывод из исследований, сделанный в работах И. Л. Белешникова (1996), установившего, что между концентрациями цианидов в крови и ткани изучаемых органов имеется прямая корреляционная связь. Полученные данные позволили вывести график линейной регрессии для расчета возможного содержания цианидов в крови по уровню их содержания в селезенке. Та же закономерность прослежена автором и для содержания цианидов в костном мозге грудины.

3.3.7. Принципы профилактики и лечения отравлений

При поражении цианидами основные меры медицинской помощи заключаются в прекращении дальнейшего поступления яда в организм, применении антидотов, а также восстановлении и поддержании жизненно важных функций. Надевание противогаза надежно защищает от поступления ОВ через дыхательные пути.

Бурное течение интоксикации, возможность быстрого наступления смертельного исхода требуют экстренных мер по оказанию помощи пострадавшим. Принятая в настоящее время схема медикаментозного лечения включает два этапа:

- ♦ первый — временное связывание свободной синильной кислоты (циан-иона) и освобождение блокированной цито-

хромоксидазы с помощью метгемоглобина (применение метгемоглобинообразователей);

- ♦ второй — обезвреживание синильной кислоты путем превращения ее в нетоксичную роданистую кислоту (тиосульфат натрия, унитиол, глутатион); окисления до безвредной циановой кислоты (метиленовая синь, кислород); образования неядовитых продуктов взаимодействия цианидов с альдегидами и кетонами (глюкоза); комплексообразования (комплексоны, содержащие кобальт, — Со-ЭДТА).

Особенности механизма действия препаратов определяют методику (последовательность) применения антидотов цианидов: оказание помощи начинают с применения быстродействующих метгемоглобинообразователей, затем вводят медленнодействующие соединения — тиосульфат натрия, хромосмон, растворы глюкозы, аскорбиновой кислоты, солей кобальта. Все лечебные мероприятия проводятся обязательно в сочетании с ингаляциями кислорода.

Цианиды являются обратимыми ингибиторами цитохромоксидазы. При увеличении напряжения кислорода в тканях их токсический эффект ослабевает. На этом основано использование гипербарической оксигенации при отравлениях цианистыми соединениями. По этой же причине эффективно лечение чистым кислородом и при обычном давлении при невозможности подавать его под давлением. Иными словами, несмотря на низкую артериовенозную разницу по кислороду, последний необходим для лечения этих отравлений и фактически может считаться своеобразным антидотом.

Специфические противоядия (антидоты) при отравлении цианидами различаются по механизму действия. Летучие нитриты (*амилнитрит*, *пропилнитрит*) являются метгемоглобинообразователями. Они быстро превращают гемоглобин крови в метгемоглобин, трехвалентное железо которого немедленно вступает в соединение с ядом. Временный характер этой связи требует последующего применения других антидотов, образующих прочные нетоксичные соединения. Рекомендуется ингаляция амилнитрита (1–2 ампулы), при необходимости — повторно, но очень осторожно, так как передозировка таит опасность развития нитритного коллапса. Считается, что при вдыхании содержимого одной ампулы антидота примерно 1/5 гемоглобина крови переводится в метгемоглобин, а без особого вреда для орга-

низма в метгемоглобин может быть переведено до 20–30% гемоглобина. Диссоциация цианметгемоглобина происходит очень медленно, поэтому в организме возникает возможность полного разрушения HCN, путем превращения ее в роданистые соединения или окисления.

Препарат **антициан** (диэтиламинофенол) сочетает в себе различные механизмы действия, главными из которых являются метгемоглобинообразование и активация тканевого дыхания. Рекомендуемая доза — 3,5 мг/кг массы тела (1 мл 20% раствора на 60 кг) внутримышечно или 2,5 мг/кг массы тела (0,75 мл 20% раствора) внутривенно. При тяжелых интоксикациях возможно однократное повторное введение препарата.

Метиленовый синий, являясь акцептором водорода, стимулирует анаэробный путь тканевого дыхания, а также способствует окислению свободной синильной кислоты до циановой. Применяют 20–50 мл 1% раствора внутривенно, при необходимости — повторно в половинной дозе. Побочные действия (гемолиз, анемия) возможны при передозировке.

Тиосульфат натрия относится к препаратам, содержащим серу, соединяясь с которой в организме синильная кислота образует нетоксичные роданистые соединения. Рекомендуется вводить 20–50 мл 30% раствора натрия тиосульфата внутривенно; при рецидиве — повторно в той же дозе. Применение тиосульфата при отравлениях цианидами было предложено Г. Ф. Лангом еще в конце XIX столетия. Но уже тогда было замечено, что эта мера эффективна в основном при медленнодействующих цианистых соединениях. Зато предварительное введение тиосульфата натрия позволяло животным переносить 4–5-кратную смертельную дозу яда (KCN, NaCN).

В эксперименте получены очень хорошие результаты при введении отравленным животным восстановленного глутатиона в дозе 10 мг/кг.

Глюкоза образует с цианидами нетоксичные циангидрины. Применяют по 20–40 мл 25% раствора внутривенно, при рецидивах — повторно.

При лечении острых отравлений цианидами целесообразно введение **аскорбиновой кислоты** (внутривенно по 5–10 мл 5% раствора). Ее дегидроформа, будучи сильным акцептором водорода, способствует его соединению с молекулярным кислородом с образованием перекиси водорода (H₂O₂), которая вытесняет

CN⁻ из соединения с цитохромоксидазой. Кислород, освобождающийся из H₂O₂ по мере деблокирования каталазы (каталаза, как железосодержащий фермент, блокируется в ходе интоксикации цианидами), используется в дальнейшем в процессах тканевого дыхания. В табл. 25 сведены данные по основным антидотам, применяемым при острой интоксикации цианидами.

Таблица 25

Антидоты, применяемые при острой интоксикации цианидами

Препарат	Механизм действия	Лекарственная форма. Схема применения
Амилнитрит (пропилнитрит)	Метгемоглобинообразование	Ампулы по 0,5 мл. Ингаляционно до 3–4 раз повторно
Нитрит натрия	Метгемоглобинообразование	Порошок. Внутривенно 10 мл 2% раствора
Антициан	Метгемоглобинообразование. Активация тканевого дыхания. Повышение устойчивости к гипоксии	Ампулы по 1 мл 20% раствора. Внутримышечно 1 мл/60 кг массы тела. Внутривенно 0,75 мл/60 кг массы тела
Хромосмон (1% раствор метиленовой сини в 25% растворе глюкозы)	Метгемоглобинообразование. Активация анаэробного звена тканевого дыхания. Окисление HCN до HCNO	Ампулы по 20 мл. Внутривенно 20–40 мл. Повторно в половинной дозе
Тиосульфат натрия	Донатор серы (образование роданидов)	Ампулы по 20 и 50 мл 30% раствора. Внутривенно 20–50 мл
Аскорбиновая кислота	Активация побочных путей тканевого дыхания	Ампулы по 5 мл 5% раствора. Внутривенно по 5–10 мл
Со-ЭДТА	Комплексообразование	Ампулы по 300 мг. Внутривенно на растворе глюкозы 300–600 мг

3.3.8. Особенности действия на организм нитрилов

Нитрилы — близкие к цианидам по токсикодинамическим параметрам соединения, содержащие одну или несколько циан-групп C=N, связанных с органическими радикалами. Они широко применяются для производства полимеров, каучука, красителей и многих других химикатов. Вероятность отравлений, осо-

бенно массовых, связана с участвовавшими аварийными выбросами нитрилов в атмосферу, пожарами (особенно в замкнутых пространствах), нарушением технологических процессов, авариями при транспортировке и т. п. Гниющие растения, способные образовывать цианосодержащие гликозиды, разлагаются с выделением свободной HCN.

В обычных условиях — это жидкости или кристаллические вещества, обладающие разной летучестью, но меньшей, чем синильная кислота; многие растворимы в воде, однако степень растворения значительно колеблется; практически все хорошо растворяются в жирах.

Химические свойства определяются наличием полярной связи C=N и неподеленной пары электронов у атома азота, за счет которой легко образуются комплексы с солями металлов. Химические реакции протекают с вовлечением как радикалов, так и циановой группы; типичные химические взаимодействия нитрилов — это реакции полимеризации, гидроксילирования, нуклеофильного замещения, гидратирования.

В воде нитрилы разлагаются до карбоновых кислот и аминов; в результате гидроксילирования молекула может разрушаться с генерированием циан-иона. По способности отщеплять последний нитрилы разделяются на цианогенные и нецианогенные. К цианогенным относятся, например, акрилонитрил, валеронитрил; к нецианогенным — бензонитрил.

Все нитрилы токсичны, многие относятся к высокотоксичным соединениям. Токсические свойства прежде всего определяются особенностями их строения, а также способностью освобождать в биосредах HCN. Максимальные количества CN⁻ образуют ацетонитрил, пропионитрил, бутиронитрил, изобутиронитрил, акрилонитрил, бензилцианид, сукцинонитрил. Токсичность нитрилов изменяется в зависимости от длины и разветвленности углеводородных радикалов: она возрастает для циклических нитрилов, для алифатических же нитрилов существует обратное соотношение (например, алифатические предельные и непредельные нитрилы с малой молекулярной массой более токсичны, чем прочие). Токсичность нитрилов снижается с увеличением насыщенности углеводородных радикалов. Введение в молекулу нитрилов атома фтора резко усиливает их токсичность; соединения, имеющие строение F(CH₂)_{*n*}CN, особенно токсичны, если *n* представляет четное число. Если сравнивать токсич-

ность цианогенных нитрилов с синильной кислотой, то считается, что принципиально они менее токсичны, чем цианистый водород.

В эксперименте доказано, что токсичность некоторых нитрилов по сравнению с HCN в несколько раз меньше: акрилонитрила в 2, ацетонитрила в 6, бутиронитрила в 2, изовалеронитрила в 12,5, бензонитрила в 26 раз.

Проявления токсичности нитрилов зависят от различий в скорости образования циан-ионов и обезвреживания их тиосульфатами в системе роданазы. По сравнению с цианистым водородом отмечается замедленное развитие событий в связи с большей продолжительностью расщепления молекулы с выделением циан-иона.

Токсические дозы для человека не установлены. По акрилонитрилу, высокотоксичному и опасному нитрилу, в литературе есть указания на возможность смерти при ингаляции его в концентрации 500–2000 мг/м³ в течение 3 ч (экстраполированные данные).

В организм нитрилы могут поступать различными путями, но наибольшее практическое значение имеют ингаляционный и чрескожный. Быстрому проникновению во внутреннюю среду способствует хорошая жирорастворимость ядов. При поступлении через органы дыхания до 48% яда адсорбируется в легких; средняя скорость всасывания 0,6 мг/(см²·ч). В эксперименте доказана возможность проникновения нитрилов через неповрежденную кожу: смерть животных наступает через 30–40 мин после погружения хвоста в акрилонитрил [Шилов В. В., 1990].

Судя по поведению в организме акрилонитрила, многие соединения этого ряда быстро накапливаются в крови, удерживаются ею в течение 48 ч в основном в связанном состоянии; сорбируются эритроцитами, цитоплазматическими и мембранными белками в отличие от цианидов, которые больше удерживаются в гемной фракции.

Выведение нитрилов из организма происходит в зависимости от способа биотрансформации в организме: часть нитрилов выделяется целой молекулой, другая часть выделяется с мочой в виде меркаптурановых кислот.

Биотрансформация нитрилов отличается рядом особенностей от метаболизма синильной кислоты и ее производных. На первом этапе эти соединения метаболизируются микросомаль-

ными монооксигеназами (прямое гидроксилирование), а далее в результате неферментативного гидролиза происходит отщепление цианидных групп и образование соответствующих альдегидов, которые затем в печени при участии альдегидоксидазы превращаются в соответствующие карбоновые кислоты. Индукторы оксидаз смешанной функции стимулируют биотрансформацию нитрилов, а предварительное введение животным ингибиторов этих ферментов практически полностью предотвращает образование CN^- из алкилнитрилов. На втором этапе идет обезвреживание нитрилов при участии роданазы, как уже описано выше для цианистого водорода.

В процессе биотрансформации нитрилов происходит сравнительно медленное накопление циан-иона в тканях организма, что связано с двухэтапностью биотрансформации. Это обстоятельство отражается на динамике интоксикации цианогенными нитрилами, которая отличается замедленным течением и слабой выраженностью судорожного синдрома. Тиолсодержащие соединения в клетке, в первую очередь глутатион, цистеин, способны ускорять перевод цианистых соединений в роданиды; более того, сродство цистеина и глутатиона к циан-иону намного выше, чем у тиосульфата. Таким образом, детоксикация нитрилов осуществляется за счет серы тиосульфата натрия, SH-групп аминокислот, коллоидной серы. Так как тиолсодержащие соединения в клетке способны ускорять образование роданидов, то такое положение вещей учитывается при разработке антидотов для лечения отравлений нитрилами.

Биотрансформация алифатических нитрилов зависит от степени их ненасыщенности; в токсическом же их эффекте высвобождение CN^- почти не играет роли.

Токсическое действие нитрилов определяется многими обстоятельствами. В частности, будучи неэлектролитами, ряд нитрилов оказывают на организм наркотическое действие целой молекулой без отщепления циан-группы (в этом случае их токсичность коррелирует с коэффициентом распределения в системе октанол-вода).

Цианогенные нитрилы обладают во многом сходным механизмом токсического действия на организм с циановодородом, но отличаются динамикой (у нитрилов отмечается большая продолжительность токсических явлений) развития клинической картины заболевания и разным характером судорог. На характер

симптоматики оказывает влияние строение радикалов в молекуле нитрилов: насыщенные алифатические моно- и динитрилы обладают более выраженным нейротоксическим действием (депрессия, судороги, центральная дыхательная недостаточность), ненасыщенные нитрилы обладают холиномиметическим эффектом.

В механизме токсического действия реализуются особенности естественной биотрансформации ядов этой группы; в частности, в отсутствие свободных серосодержащих компонентов в клетках циан-группа нитрилов присоединяется к серосодержащим структурным компонентам внутриклеточных биомембран и комплексов клеток. Таким образом, повреждаются меркаптогруппы цитохрома P-450 и активный центр цитохромоксидазы. Следовательно, циан-ион молекулы нитрила реагирует и с окисленной формой железа цитохромов и с их меркаптогруппами.

Определенное значение в механизме токсического действия нитрилов имеет ковалентное связывание отдельных нитрилов и их метаболитов с макромолекулами мембран и альбуминами, что может вызвать продуцирование специфических антител. С этим связывают ряд характерных для интоксикации аллергических реакций.

Изонитрилы обладают раздражающим эффектом, особенно сильно выраженным у галогенизированных соединений. При контакте с кожей возникает эритема, жжение, возможен химический ожог. При длительном воздействии нитрилов возможно развитие контактного папулезного дерматита. В остальном клинические проявления интоксикации мало чем отличаются от отравлений цианистым водородом.

Лечение острых интоксикаций нитрилами принципиально аналогично терапии отравлений синильной кислотой. Однако замечено, что общепринятые антидоты синильной кислоты не достаточно эффективны. Акцент в терапии отравлений смещается в сторону более широкого применения тиоловых препаратов (цистеин, ацетилцистеин). В перспективе разрабатываются методы, стимулирующие естественную детоксикацию ядов, в частности связывание их с помощью глутатиона. Рекомендуются более широкое применение аминофенолов, переводящих гемоглобин крови в метгемоглобин (0,35 мг/кг массы тела); кобальтовых комплексообразователей. Часто в прошлом применяемая как антидот цианистого водорода метиленовая синь, улучшающая

тканевое дыхание, с современных позиций может рассматриваться как элемент патогенетической терапии в силу способности этого медикамента ингибировать гуанилатциклазу (судорожная активность коррелирует с содержанием гуанозинмонофосфата в нервной ткани).

Профилактика отравлений нитрилами состоит, прежде всего, в совершенствовании технологических процессов, создании безопасных условий труда, оборудовании производственных помещений хорошей вентиляцией, максимальной механизации производственного процесса, а также в контроле воздуха рабочих помещений на содержание нитрилов.

Медицинская профилактика заключается в проведении медицинских осмотров при приеме на работу, в организации диспансерного динамического наблюдения за лицами, контактирующими с нитрилами в процессе профессиональной деятельности, в обучении работающих с химическими веществами мерам неотложной помощи, способам защиты, правильному поведению в условиях аварий. При работе с нитрилами необходимо строгое соблюдение мер личной гигиены, использование средств индивидуальной защиты кожи, органов дыхания и глаз. При опасности создания высоких концентраций ядовитых веществ в окружающей среде целесообразно применение изолирующих противогазов и изолирующих костюмов.

3.4. ТОКСИКОЛОГИЯ СЕРОВОДОРОДА

Сероводород H_2S является далеко не редким производным горения серосодержащих материалов. Данное обстоятельство оправдывает особое внимание токсикологов к этому соединению, так как по токсическому эффекту он может выступать и как агент общеядовитого действия, и как пульмонотоксикант, и как нейротоксикант.

Сероводород — одно из трех соединений серы (газообразный оксид серы, сероводород и аэрозоли сульфатов), в которых она находится в атмосферном воздухе.

3.4.1. Физико-химические свойства

Сероводород — бесцветный газ, плотность по воздуху — 1,54 г/л; температура кипения — $-60,35^\circ C$, растворимость в

воде — 2,58 мл. Сероводород легко растворим в воде; почти все металлы, за исключением золота и платины, в его присутствии приобретают черную окраску вследствие образования сернокислых солей; горит синеватым пламенем, образуя воду и сернистый газ. Сероводород легко воспламеняется, смесь с воздухом взрывоопасна.

Сероводород встречается как побочный продукт при очистке нефти, природных и промышленных газов; он является одной из составных частей так называемого клоачного газа. В достаточно весомых количествах может появляться в воздухе при пожарах.

3.4.2. Токсичность

Концентрация H_2S 0,0011 мг/л придает воде запах тухлых яиц, а содержание яда в пределах 0,07 мг/л изменяет вкус воды. Концентрация 0,0094 мг/м³ является подпороговой; порог обонятельного ощущения — 0,012–0,014 мг/м³; содержание яда в воздухе в пределах 225 мг/м³ вызывает паралич обонятельного центра или окончаний обонятельного нерва. В связи с этим специфический запах не может служить сигналом опасности. Крайне тяжелые отравления возникают при концентрациях около 1400 мг/м³, подострые отравления — при уровне яда от 140 до 1400 мг/м³. Предельно допустимая концентрация в воздухе — 10 мг/м³.

3.4.3. Токсикокинетика и механизм токсического действия

Сероводород поступает в организм главным образом ингаляционно, намного реже через кожные покровы. В организме быстро метаболизируется окислением и выводится с мочой в виде полисульфидов, сульфата, тиосульфата. Вторая фаза детоксикации заключается в конъюгации с глутатионом. Один из способов обезвреживания в организме — реакции под влиянием сульфоксидазы. До 7% поступившего H_2S выводится через легкие и кожу в неизменном виде.

Характер токсического действия H_2S сложный: вызывает раздражение глаз, кожи, слизистых оболочек верхних дыхательных путей; обладает удушающим и общеядовитым действием; при резорбции проявляет ярко выраженное нейротропное действие.

При высоких концентрациях H_2S способен угнетать цитохромоксидазу, т. е. блокировать клеточное дыхание на конечных его этапах, но, кроме того, этот токсикант может ингибировать тканевое дыхание, угнетая сукцинатдегидрогеназу. В этом смысле в систематике ядов он находит место среди общеядовитых агентов. Возможно прямое поражение ЦНС с параличом дыхательного центра.

Анион HS^- , образующийся в процессе биотрансформации H_2S , способен стойко соединяться с трехвалентным железом метгемоглобина. Это обстоятельство оправдывает применение метгемоглобинообразователей в процессе лечения отравлений сероводородом. Этим же объясняется характерное для интоксикации сероводородом снижение уровня эритроцитов в периферической крови.

Хронический контакт с H_2S ведет к иммунодепрессии, что сказывается в учащении неспецифической заболеваемости; отмечено также и эмбриотоксическое действие сероводорода.

3.4.4. Основные проявления интоксикации

Отравления сероводородом возможны в случаях, когда в зоне пожаров при окислительной термодеструкции серосодержащих материалов концентрации ядовитого газа достигают токсических величин. Кроме того, острые отравления возникают при грубых нарушениях техники безопасности; при очистке и ремонте канализационной сети, выгребных ям, рудников.

При острых отравлениях преобладают явления раздражения слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей. При контакте со слизистой оболочкой глаз H_2S вызывает явления кератоконъюнктивита, который может развиваться не сразу, а спустя несколько часов или дней после поражения. При попадании на кожу возможны ее ожоги, протекающие легко, но с образованием струпа.

Симптомы раздражения глаз проявляются сравнительно рано. При этом их выраженность не соответствует степени отравления; повышение концентрации яда знаменует появлением боли в глазах, а затем при продолжающемся пребывании в атмосфере яда присоединяются светобоязнь, блефароспазм и слезотечение.

Иногда острый период наступает через несколько часов после прекращения работы (например, по ликвидации последствий пожаров на промышленных объектах). Предвестником вероятного развития интоксикации является своеобразный симптом — видение цветных кругов вокруг источника света (признак начинающегося отека роговицы).

При воздействии сероводорода в пороговой концентрации ощущается запах тухлых яиц, но колебания индивидуальной чувствительности довольно значительны. Специфический запах не всегда может служить предупреждением об опасности отравления, так как в концентрациях более 225 мг/м^3 сероводород оказывает парализующее действие на обонятельный аппарат, что снижает сигнальное значение его запаха.

Различают *крайне тяжелые* (молниеносные, или апоплексические) формы отравления H_2S при нахождении в атмосфере высоких концентраций газа, более 1400 мг/м^3 . В этих случаях смерть наступает почти мгновенно от паралича дыхания. *Легкие* же отравления ограничиваются симптоматикой раздражения глаз, кожи, верхних дыхательных путей (боли и резь в глазах, слезотечение, светобоязнь, блефароспазм, боли за грудиной, кашель). Для отравлений *средней тяжести*, кроме перечисленных симптомов, характерны выраженные признаки резорбтивного действия яда: головная боль, головокружение, неустойчивая походка, тошнота, боли в животе, состояние оглушения или возбуждения; частые обмороки. Заболевание, как правило, осложняется развитием пневмонии, расстройством сердечной деятельности; наблюдаются диффузные изменения в миокарде в результате гипоксии.

В *тяжелых случаях* на первый план выступают глубокие расстройства нервной системы. Быстрая и глубокая потеря сознания, судороги; расстройства дыхания и сердечной деятельности, токсический отек легких. Кома завершается смертельным исходом, но в редких случаях развивается посткоматозное психомоторное возбуждение с последующим глубоким сном. В периоде последствий характерно развитие стойкой постинтоксикационной энцефалопатии, хронических обструктивных заболеваний легких. Кроме того, почти всегда имеют место проявления выраженного астеновегетативного синдрома, часто в сочетании с тяжелым неспецифическим полиневритом.

Вышесказанное иллюстрирует следующий случай массового отравления в городе Поса-Рика (Мексика), где на заводе в результате неисправности в атмосферу выделилось большое количество H_2S . Зараженный воздух (концентрация в воздухе H_2S примерно 1500–3000 мг/м³) переместился в сторону рабочего поселка; в течение 3 ч было госпитализировано 320 отравленных, 22 из них умерли; у пострадавших отмечалась потеря обоняния, часто (более чем в половине случаев) развивалось бессознательное состояние; у многих наблюдались кератоконъюнктивиты, трахеобронхиты, у некоторых развился отек легких.

Подострые отравления развиваются обычно медленнее; появляется головная боль, повышенная утомляемость, головокружение, гипергидроз, наблюдается картина трахеобронхита и кератоконъюнктивита. Повторные острые и подострые отравления протекают более тяжело, вызывая стойкие изменения в центральной нервной системе, сопровождающиеся упорными головными болями, снижением памяти, астенизацией. Выздоровление протекает медленно, больных беспокоит мучительный затяжной кашель; отмечаются амнезия, брадикардия. Возможны психические расстройства. Неврологические остаточные явления характеризуются интенционным дрожанием, нарушениями равновесия, иногда тяжелыми расстройствами стволового и коркового генеза.

При патологоанатомическом исследовании — картина смерти от асфиксии; отмечают кровоизлияния, отек легких и головного мозга; пурпурно-зеленую окраску внутренних органов и крови. Иногда в крови умерших можно определить сероводород в пределах 1,7–3,75 мг/л; специфический запах от вскрытых полостей.

3.4.5. Принципы профилактики и лечения отравлений

Профилактика заключается в оздоровлении условий труда, оптимальной организации технологических процессов, исключая прямой контакт с ядовитыми веществами; проведении предупредительного и текущего санитарного надзора за условиями труда и состоянием здоровья работающих с соединениями серы.

Для медицинской профилактики предусмотрена организация и проведение диспансерного наблюдения, предварительных и текущих медицинских осмотров. С целью индивидуальной защиты с учетом гигиенических условий труда и степени загрязне-

ния воздушной среды используются респираторы, противогазы, спецодежда, специальная обувь.

Неотложная помощь оказывается по общим правилам лечения отравлений. Прежде всего пострадавшего следует вынести из опасной зоны. Целесообразно назначение метгемоглобинообразователей с целью связывания H_2S и освобождения цитохром-оксидазы. При развитии токсического отека легких — терапия, аналогичная применяемой при действии удушающих веществ. При поражении глаз — повторное промывание водой, закапывание раствора адреналина 1:1000, закладывание за веки мази на основе вазелинового масла, индифферентных мазей; при болях — местное обезболивание (дикаин, новокаин, прохладные примочки).

ПРОДУКТЫ ГОРЕНИЯ РАЗДРАЖАЮЩЕГО И ПУЛЬМОНОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Весь опыт медицины катастроф свидетельствует о том, что техногенные (химические) аварии, пожары на производственных и иных объектах нередко сопровождаются поражением людей пульмонотоксикантами. Воздействие пульмонотоксикантами может быстро привести к острой дыхательной недостаточности (ОДН) в результате формирования респираторного дистресс-синдрома взрослых химической этиологии, или тяжелого диффузного бронхиолита, или механической обструкции мельчайших бронхов компонентами дыма, секретом бронхиальных желез. Все это означает, что появятся пораженные, нуждающиеся в неотложной, в том числе и реанимационной помощи. Данное обстоятельство значительно осложняет выполнение задач по ликвидации последствий химических аварий и пожаров.

4.1. ПОНЯТИЕ О ПУЛЬМОНОТОКСИЧНОСТИ И ПУЛЬМОНОТОКСИКАНТАХ

Пульмонотоксичность — это свойство химических веществ, действуя на организм, вызывать структурно-функциональные нарушения органов дыхания. *Пульмонотоксиканты* — это вещества, к которым порог чувствительности органов дыхания существенно ниже, чем других органов и систем. В продуктах горения различных материалов эта группа токсикантов представлена наиболее широко. Их токсический эффект может проявляться как при местном, так и при резорбтивном действии.

Паренхима легких образована огромным количеством альвеол. Альвеолы представляют собой тонкостенные микроскопические полости, заполненные воздухом, открывающиеся в альвеолярный мешочек, альвеолярный ход, респираторную бронхиолу. Несколько сотен тесно примыкающих друг к другу альвеолярных ходов и мешочков образуют терминальную респираторную единицу (ацинус).

В альвеолах осуществляется газообмен между вдыхаемым воздухом и кровью. Барьер на пути диффундирующих газов образует мембрана, состоящая из слоя альвеолярного эпителия, промежуточного вещества и эндотелиальных клеток капилляров (рис. 6). Альвеолярный эпителий образуется клетками трех типов. Альвеолоциты I типа — плоские клетки, выстилающие 95% площади альвеолярной поверхности. Именно через эти клетки осуществляется диффузия газов. Альвеолоциты II типа, или большие альвеолярные клетки, располагаются поодиночке или группами по 2—3 клетки. Их поверхность покрыта микроворсинками, а цитоплазма богата ламеллярными тельцами. Альвеолоциты II типа продуцируют и секретируют сурфактант — поверхностно-активное вещество сложной липопротеидной природы, содержащееся в тонкой пленке жидкости, выстилающей внутреннюю поверхность альвеол. Уменьшая силу поверхностного натяжения стенок альвеол, сурфактант не позволяет им спадаться. Функция альвеолоцитов III типа (щеточных клеток) до конца не ясна. Высказывается предположение об их нейросекреторной функции.

Интерстициальное вещество обычно представлено несколькими эластическими и коллагеновыми волокнами, фибробластами, иногда клетками других типов.

При патологических процессах в паренхиме легких нарушается основная их функция — газообмен. Газообмен в легких затрудняется при повреждении любого элемента альвеолярно-капиллярного барьера — эпителия (альвеолоцитов), эндотелия, интерстиция. Повреждение эпителия приводит к нарушению синтеза, выделения и депонирования сурфактанта, увеличению проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера и усилению экссудации отечной жидкости в просвет альвеол. Повреждение эндотелия также увеличивает проницаемость альвеолярно-капиллярного барьера, вызывает гемодинамические нарушения в легких, изменяет нормальное соотношение вентиляции и перфузии легких и т. д. В результате нарушения газообмена развивается кислородное голодание, проявляющееся сначала при физической нагрузке, а затем и в состоянии покоя. При патологии легких нарушение газообмена является основной причиной состояний, угрожающих жизни пострадавшего, а иногда и гибели.

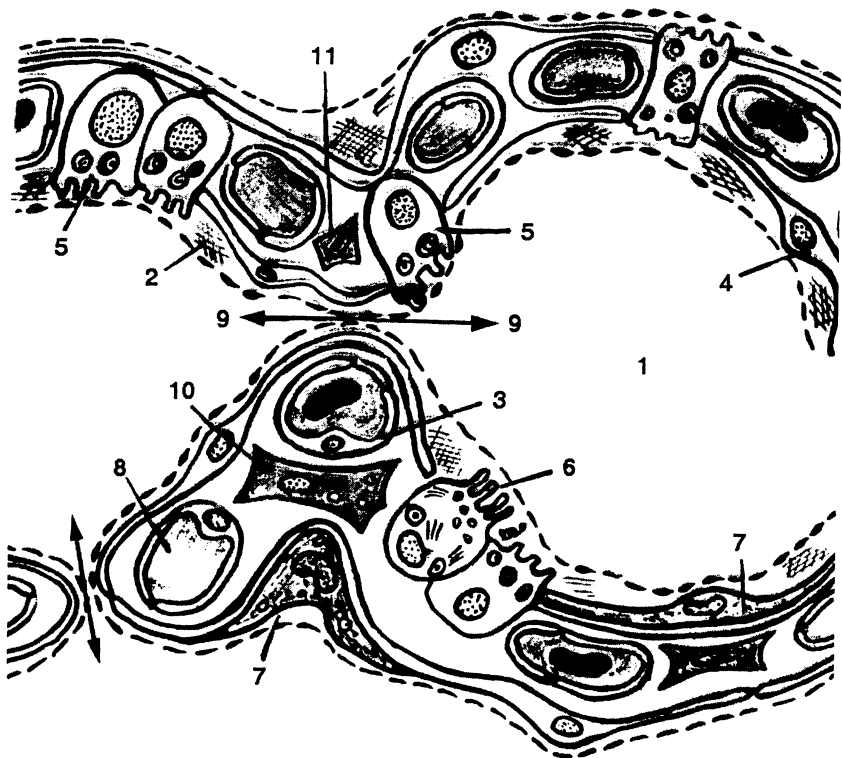


Рис. 6. Строение альвеолярно-капиллярной мембраны.

- 1 — просвет альвеол; 2 — сурфактант; 3 — эндотелиоцит; 4 — альвеолоциты I типа;
 5 — альвеолоциты II типа; 6 — альвеолоциты III типа (щеточные);
 7 — альвеолярный макрофаг; 8 — просвет кровеносного капилляра;
 9 — пора Кона; 10 — липофибробласт; 11 — фибробласт

К пульмонотоксикантам относятся вещества самого разного химического строения, обладающие разной химической активностью и разными физико-химическими свойствами. Сюда входят галогены, оксиды азота и серы, галогенпроизводные угольной кислоты, производные фтора, аммиак, нитроалканы, сульфиды, изоцианаты и др. Перечисленные соединения встречаются в продуктах горения материалов и с разной степенью реальности вызывают картину отравления, свойственную действию пульмонотоксикантов.

Следует учитывать, что пульмонотоксичностью обладают также вещества раздражающего действия в высоких концентрациях и некоторые группы веществ цитотоксического действия при ингаляционном воздействии в форме пара или аэрозоля.

Наибольшую опасность при авариях и пожарах представляют хлор, аммиак, оксиды азота, азотная и соляная кислоты, в ряде случаев фосген и его аналоги и т. п. По физико-химическим свойствам это в основном газы или летучие жидкости.

Острые поражения пульмонотоксикантами сопровождаются формированием ряда патологических процессов, среди которых основные (помимо явления раздражения) — воспалительные процессы в дыхательных путях (острый ларингит, трахеобронхит, бронхиолит, бронхоальвеолит) и паренхиме легких (токсическая пневмония), а также токсический отек легких. В целом клинические проявления интоксикации определяются тяжестью поражения (табл. 26).

Таблица 26

Клинические проявления поражений пульмонотоксикантами

Степень тяжести поражения	Клинические проявления	Степень дыхательной недостаточности
Легкая степень	Назофарингит. Ларингит. Трахеит. Трахеобронхит	0–I
Средняя степень	Трахеобронхит. Токсическая пневмония. Острая эмфизема легких	I–II
Тяжелая степень	Бронхиолит. Токсическая пневмония. Токсический отек легких. Острая эмфизема легких	II–III

Токсические бронхиолит, бронхоальвеолит, двусторонняя пневмония, отек легких, по сути, являются проявлениями респираторного дистресс-синдрома взрослых химической этиологии [Новиков Н. И., 1993]. Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ) характеризуется повышением проницаемости эпителиальной и(или) эндотелиальной части аэрогематического барьера, но без первичного изменения гидростатического и

осмотического давления в сосудах малого круга кровообращения и интерстициального пространства легких. Вероятность его возникновения реально повышается при авариях и пожарах на объектах, где содержатся химические вещества [Саватеев Н. В., Куценко С. А., 1982]. Важнейшей клинической особенностью токсического отека легких является его замедленное начало, что повышает вероятность диагностических ошибок, а летальность больных с некардиогенным (токсическим) отеком легких достигает 50% даже в условиях специализированных стационаров. Это обстоятельство оправдывает смещение акцента в изложении материала в сторону только тяжелых форм поражений пульмонотоксикантами.

Существующие классификации пульмонотоксикантов (химическая, физиологическая и т. п.) не вполне отвечают нуждам практической медицины. Более утилитарный подход предложен Н. И. Новиковым (1993), который выделил ряд общих положений, наиболее характерных для рассматриваемой группы веществ:

- ♦ вещества, вызывающие развитие РДСВ или токсического отека легких, в основном не имеют специфического действия, т. е. определенной молекулярной, рецепторной или клеточной мишени;
- ♦ химическое взаимодействие пульмонотоксикантов с биомолекулами клеток и неклеточных образований (сурфактантом) легких сопровождается или инициацией процессов перекисидации, или полной (частичной) химической денатурацией за счет алкилирующего действия яда;
- ♦ реализация токсического эффекта многих синтетических и природных соединений (особенно растительного происхождения) проявляется только после их метаболизма в легких и(или) в печени. Этот процесс сопровождается образованием реакционно-способных метаболитов, обладающих алкилирующими свойствами и(или) иницирующими реакции перекисидации. Кроме того, в процессе биологической трансформации липофильных пульмонотоксикантов в системе микросомального окисления образуются активные формы кислорода, способные стимулировать процессы перекисидации.

Вещества, с учетом сказанного, группируются следующим образом:

1. Вещества с окислительно-восстановительными свойствами, инициирующие реакции перекисидации биомолекул.
 - 1.1. Прямого действия — кислород, озон, оксиды азота, оксиды металлов (неметаллов), карбонилы металлов, оксиды галогенов, отчасти галогены.
 - 1.2. Непрямого действия — избирательно-неизбирательно накапливаемые и метаболизируемые в легких с образованием реакционно-способных метаболитов и активных форм кислорода: паракват, дикват, триалкилфосфаты, фурановые соединения, ароматические и полиароматические соединения, соединения жирного ряда, спирты, противоопухолевые средства (блеомицин, циклофосфан).
 - 1.3. Непрямого действия — метаболизируемые вне легких, реакционно-способные метаболиты которых нарушают функцию легких: пирролизидиновые алкалоиды, галогенированные углеводороды, галогенированные ароматические и полиароматические соединения.
2. Вещества алкилирующего действия, не образующие первично активных метаболитов: фосген, дифосген, галогены (отчасти), некоторые неорганические кислоты.
3. Вещества, блокирующие специфические метаболические функции легких: средства, снижающие аппетит (клофорекс, хлорфентермин); блокаторы метаболизма серотонина (циталопрам), трициклические антидепрессанты и др.

Существует значительное количество веществ, способных повреждать легкие как при ингаляционном, так и при системном пути поступления. Для рассматриваемой тематики наиболее актуальны вещества, действующие ингаляционно: фосген, дифосген, хлорциан, аммиак, хлор, бром, фтор, неорганические кислоты, оксиды азота, диоксид серы, цианаты и изоцианаты и др. В абсолютном большинстве эти соединения обладают выраженным местным действием и по скорости формирования патологии легких могут быть разделены на быстро- и медленнодействующие. Некоторые из них способны поражать другие системы организма (табл. 27).

**Вещества, вызывающие нарушение функции легких
при ингаляционном воздействии**

Токсические эффекты	Быстрого действия	Медленного действия
Сильный прижигающий эффект	Хлор, бром, фтор, треххлористый фосфор, хлорокись фосфора, соляная, азотная, уксусная кислоты, изоцианаты	Фосгеноксим
Слабый прижигающий эффект	Хлорид серы, хлорпикрин	Фосген, дифосген
Удушающий и общевдовитый эффект	Диоксид азота, сероводород, окись углерода	Диоксид серы, акрилонитрил, углеводороды
Удушающий и нейротропный эффект	Аммиак, сероуглерод	Хлор-, фосфорорганические соединения, углеводороды

Ведущей причиной различия скорости развития патологии легких при действии указанных веществ является неодинаковая выраженность повреждения структур аэрогематического барьера. К веществам быстрого действия относятся в основном те, которые повреждают преимущественно альвеолярный эпителий, медленного — поражающие эндотелий капилляров легких. Течение и исход повреждений также зависят от того, какие структуры аэрогематического барьера повреждены. Более благоприятны исходы при ингаляции веществ, действующих преимущественно на уровне альвеол, — галогены и другие вещества, относительно хорошо растворимые в воде. Диоксид азота занимает промежуточное положение между галогенами и фосгеном, так как нарушает функцию как эпителия альвеол, так и эндотелия капилляров.

Первичные механизмы токсического действия представленных соединений могут значительно отличаться. Объединяет их конечный эффект — формирование патологии дыхательной системы вследствие развития общебиологической воспалительной реакции на химические вещества, обладающие, как правило, раздражающим и прижигающим действием. Клинические проявления этой реакции обозначают термином «респираторный дистресс-синдром взрослых химической этиологии» или чаще «токсический отек легких» (ТОЛ).

Важным фактором, определяющим характер поражения органов дыхания, является тип клеток, преобладающих в области преимущественного воздействия токсиканта. В тканях легких и бронхов обнаружено более 40 типов клеток, каждый из которых обладает существенными морфофункциональными особенностями и особой чувствительностью к действию токсикантов (табл. 28).

Таблица 28

Чувствительность основных типов клеток легких к некоторым пульмонотоксикантам (по С. Teplitz, 1979)

Этиологический фактор повреждения	Клеточные элементы		
	пневмоциты	эндотелиоциты	клетки Клара
Паракват	+++	+	—
Азота оксид	+++	++	—
Хлор (галогены)	+++	+	—
Никеля тетракарбонил	+++	+	—
Хлорпикрин	+++	++	—
Монокроталин	+	+++	—
Кислород (98–100%)	+	+++	+
Фосген	+	+++	+
Четыреххлористый углерод	+	—	+++
Бромбензол	++	+	+++

Примечание. «—» — нечувствительны; «+» — слабая чувствительность; «+++» — средняя степень чувствительности; «+++» — выраженная чувствительность.

Химические соединения, вызывающие развитие РДСВ, различаются по химическому строению, физико-химическим свойствам и, соответственно, по глубине их проникновения в органы дыхания. Форма и степень поражения дыхательной системы при их ингаляции будут различными. Чем выше гидрофильность вещества и больше его раздражающее действие, тем менее вероятно развитие токсического отека легких. По данным Е. А. Лужникова и соавт. (1982), отек легких развивается при поражении хлором в 2–3% случаев, аммиаком в 5–10%, диоксидом азота в 20–30% и фосгеном в 30–40% случаев. В этом же ряду пульмонотоксикантов увеличивается гидрофобность и снижается раздражающее действие.

Поражения, не приводящие к развитию отека легких, сопровождаются развитием трахеобронхита, бронхита, бронхопневмонии, т. е. имеют нисходящий характер и обусловлены аппликацией токсичных веществ на слизистые оболочки верхних дыхательных путей.

4.2. ВОСПАЛИТЕЛЬНО-НЕКРОТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ ДЕЙСТВИИ ПУЛЬМОНОТОКСИКАНТОВ

Проявлением воспалительно-некротических изменений является изъязвление слизистой оболочки, геморрагии, отек гортани. Хотя признаки поражения появляются довольно быстро, отечная реакция развивается постепенно, а стридор (непроходимость гортани) может развиться лишь через несколько часов после воздействия. У отравленных, наряду с поражением дыхательной системы, может наблюдаться ожог кожи лица, глаз, ротовой полости, что затрудняет оказание помощи. Обычно, чем сильнее выражено поражение верхних дыхательных путей, тем выше вероятность поражения и глубоких отделов респираторного тракта.

В зависимости от вида действующего токсиканта и его концентрации проявления поражения различны — от слабо выраженных явлений легкого воспаления (гиперемия слизистой оболочки, легкий отек и т. д.) до выраженных некротических изменений слизистой оболочки воздухоносных путей и даже ожога (хлор в высоких концентрациях).

Большинство случаев легких поражений глубоких дыхательных путей химической этиологии разрешаются практически без последствий. Однако выраженная экссудация, сопровождаемая спазмом дыхательных путей, рефлекторным угнетением дыхательного и сосудодвигательного центра, может привести к асфиктическому синдрому (цианоз, диспноэ, потеря сознания).

Умеренный отек ткани воздухоносных путей — следствие повреждения эпителия ингалируемыми веществами. Однако этот эффект вызывается и стимуляцией аксонального рефлекса через afferентные нервы дыхательных путей, причем иногда при действии ксенобиотиков в очень незначительных концентрациях. При этом нервные окончания высвобождают низкомолекулярные биологически активные вещества — тахикинины, которые вызывают вазодилатацию и усиление проницаемости сосудов.

Как показано в эксперименте, таким образом могут действовать акролеин, формальдегид, изоцианаты.

Транзиторный бронхоспазм — нормальная реакция на действие ирритантов, обеспечивающая защиту паренхимы легких от поражения. Однако стойкий и выраженный бронхоспазм нарушает дееспособность пострадавшего. Ряд веществ инициирует бронхоспазм в концентрациях значительно меньших, чем вызывающие альтерацию легочной ткани (диоксид серы). Другие (аммиак) вызывают бронхоспазм в концентрациях, повреждающих легочную ткань, третьи (фосген) поражают паренхиму легких, практически не провоцируя бронхоспазм.

Повреждение клеток слизистой оболочки дыхательных путей (вплоть до гибели) развивается при ингаляции токсикантов в достаточно высоких концентрациях. При этом запускается целый ряд процессов, пагубным образом сказывающихся на респираторном статусе пострадавших. Существенно снижается мукоцилиарный клиренс; обычно тесный контакт между эпителиальными клетками нарушается, эпителиальный слой становится пористым (что позволяет бактериям проникнуть в ткани), а слущивание и отслойка мертвого эпителия может вызвать обструкцию дыхательных путей. Наконец, активация синтеза и высвобождение поврежденными клетками различных цитокинов и других биологически активных веществ приводит к воспалительной реакции, отеку, спазму гладкой мускулатуры бронхов. Таким образом, прямое повреждение эпителия ингалируемыми токсикантами в высоких концентрациях существенно усиливает реакции, провоцируемые этими токсикантами в малых концентрациях.

При оказании помощи пострадавшим необходимо учитывать, что проявления острого трахеобронхита могут развиваться как немедленно после действия токсикантов, так и отсрочено. Так, прогрессирующий отек дыхательных путей достигает максимума, как правило, через 8–24 ч после воздействия. Через 48–72 ч, при тяжелых поражениях, наблюдается отслойка слизистой оболочки (так называемый псевдомембранозный трахеобронхит).

Состояние большинства пораженных при адекватной терапии нормализуется в течение нескольких суток — недель (в зависимости от степени тяжести), благодаря полной регенерации поврежденной ткани. Однако у некоторых лиц может развиваться

состояние повышенной чувствительности к токсикантам, проявляющееся синдромом реактивной дисфункции дыхательных путей. Веществами, вызывающими *синдром реактивной дисфункции дыхательных путей* (состояние, напоминающее приступ бронхиальной астмы) уже при однократной экспозиции, являются, например, изоцианаты (рис. 7).

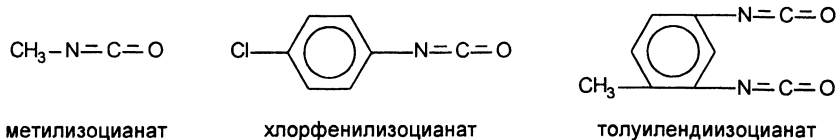


Рис. 7. Структура некоторых изоцианатов

У части лиц, перенесших острое воздействие химическими веществами, развивается прогрессирующий воспалительный процесс, что может осложниться стенозом трахеи, бронхоэктатической болезнью, облитерацией глубоких отделов дыхательных путей (облитерирующий бронхиолит).

В группу острых пневмоний химической этиологии входят различные, чаще комбинированные поражения, морфологические особенности которых определяются особенностями токсического действия ксенобиотиков.

Токсиканты повреждают паренхиму легких, захватывая как альвеолярную стенку (острый, иногда геморрагический экссудативный альвеолит), так и легочный интерстиций (диффузная интерстициальная пневмония). В тяжелых случаях происходит некротизация легочной ткани и суперинфицирование с формированием абсцессов (акролеин), обструктивного поражения дыхательных путей (диоксид серы). Нередко острое воздействие приводит к развитию длительно и вяло текущих патологических процессов в легких.

Отсроченное развитие патологического процесса в легких может быть следствием не столько непосредственной альтерации легочной ткани токсикантом, сколько повреждения ее полиморфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами, накапливающимися при воздействии ядовитых газов в паренхиме легких и дыхательных путях. Гибель этих клеток приводит к выходу в легочную ткань лизосомальных энзимов, простагландинов, коллагеназы, эластазы, плазмин-активирующих факторов и других

биологически активных веществ, что стимулирует воспалительный процесс в легких, фиброз, эмфизему, гранулематоз и т. д.

4.3. ТОКСИЧЕСКИЙ ОТЕК ЛЕГКИХ

Наиболее грозным проявлением токсического поражения дыхательной системы является токсический отек легких.

Отек легких — патологическая задержка внесосудистой жидкости в ткани легкого, когда количество жидкости, фильтрующейся через артериальные отделы капилляров легкого, превышает ее количество, резорбируемое через венозные отделы капилляров и дренируемое лимфатической системой легких. Таким образом, фильтрация жидкости намного превышает возможности ее дренажа.

Отек легких любой этиологии, в том числе и токсический, является проявлением дисбаланса жидкости в разделенных клеточными барьерами компартментах органа — сосудистом, внесосудистом (интерстициальном) и альвеолярном. Движение жидкости через сосудистый (и любой другой) барьер зависит от двух факторов:

- разности гидростатического и осмотического давлений по обе стороны сосудистой стенки;
- степени проницаемости стенки сосуда (капиллярной или альвеолярной мембраны) по отношению к отдельным компонентам жидкости — плазмы крови и интерстициальной жидкости.

Отек легких может возникать в результате изменения этих факторов по отдельности или вместе. Принято разделять отеки с первичным нарушением структуры альвеолярно-капиллярной мембраны и без него. Степень проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны является определяющей в развитии токсического отека легких.

Именно токсический отек легких (или РДСВ) возникает при первичном повышении проницаемости структур аэрогематического барьера. Наиболее сильно повреждают альвеолярно-капиллярную мембрану оксиды азота, хлор, бром, хлороводород, пары азотной кислоты, ацетат, аэрозоли металлов (Mn, Cd и др.).

Токсический отек легких — это накопление жидкости (компонентов плазмы крови) в интерстициальном или альвеолярном пространстве легких, происходящее вследствие местного или

системного действия химических веществ и обусловленное повышением проницаемости клеточных элементов аэрогематического барьера. В отличие от гемодинамических отеков накапливается не трансудат, а жидкость с высоким содержанием белка и форменных элементов крови (экссудат). Иными словами, ответ легочной ткани на воздействие пульмонотоксикантов представляет собой воспалительную реакцию, что неоднократно подчеркивал Н. Н. Савицкий еще в 30–40-е годы XX столетия. Можно представить токсический отек легких как острое легочное поражение, характеризующееся диффузной инфильтрацией ткани легких и выраженной артериальной гипоксемией.

Поскольку повышение проницаемости аэрогематического барьера может быть не только из-за токсического фактора, целесообразно токсический отек легких рассматривать как частный случай РДСВ, или РДСВ химической этиологии.

Ингаляционное воздействие раздражающих веществ — галогенов, паров и аэрозолей неорганических и органических кислот, оксидов кадмия, марганца, никеля, кобальта, азота и серы, озона, кислорода в концентрациях более 70% (при длительной ингаляции) — и отравляющих веществ типа фосгена может приводить к повышению проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны.

Механизм и скорость развития ТОЛ различаются в зависимости от особенностей токсических эффектов пульмонотоксикантов. Вещества с прижигающим эффектом вызывают наибольшие повреждения в местах непосредственного контакта с тканью; повреждение клеток кровеносных капилляров легких невелико. Деструкция, а затем десквамация эпителия альвеол сопровождается значительным увеличением его проницаемости. Отечная жидкость, проникая в альвеолы из интерстициального пространства, ограниченного эпителием альвеол и эндотелием кровеносных капилляров, практически не содержит форменных элементов крови, концентрация белка в ней низкая. Скорость развития отека легких сравнительно высокая, но течение и исход отека, как правило, благоприятны, так как клетки кровеносных капилляров повреждаются незначительно.

Для пульмонотоксикантов без выраженного прижигающего действия (фосген, дифосген) ведущим компонентом в токсическом действии является необратимая денатурация белков и других макромолекул. Вследствие этого снижается жизнеспособность

эпителия альвеол и скорость инактивации клетками эндотелия кровеносных капилляров вазоактивных веществ, находящихся в легочном кровотоке (серотонин, катехоламины, ангиотензин, брадикинин). Возрастание концентрации вазоактивных веществ в крови приводит к повышению давления в сосудах легких и усилению трансудации жидкости и белков из капилляров в интерстициальное пространство. В начальный период этот процесс компенсируется возрастанием лимфооттока. В дальнейшем происходит механическая обтурация лимфатических капилляров и увеличение объема интерстициального пространства. Это явление называется интерстициальной фазой отека легких и клинически соответствует скрытому периоду заболевания. При значительном накоплении жидкость проникает через поврежденный эпителий в альвеолы (альвеолярная фаза отека). По составу и концентрации белков отечная жидкость близка к плазме крови и содержит значительные количества форменных элементов крови. Наличие длительного скрытого периода при поражении веществами, подобными фосгену, обусловлено большими резервными возможностями лимфатической системы легких. Однако течение и исход отека в этих случаях менее благоприятны, чем при поражении веществами быстрого действия, так как в патологический процесс вовлечены все клеточные элементы аэрогематического барьера.

Таким образом, основным патогенетическим механизмом развития отека легких является патологическое повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны вследствие прямого повреждающего действия ингалируемых токсичных газов.

Поначалу нарушения проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны ведут к пропотеванию жидкой части крови, содержащей макромолекулярные соединения и клеточные фрагменты, из внутрисосудистого в интерстициальное пространство, а затем и в просвет альвеол. Выходу белков за пределы сосудистого русла не препятствует гидростатический градиент, в связи с чем даже минимальное повышение легочного капиллярного давления характеризуется резким возрастанием отечности интерстиция и альвеолярных пространств. Внутриальвеолярное накопление жидкости, особенно содержащей фибриноген, способствует коллапсу альвеол, что объясняется как падением функциональной активности сурфактанта, так и нарушениями его продукции альвеолоцитами II типа. И хотя рентгенологические

исследования демонстрируют диффузный характер легочного поражения, регионарные нарушения при РДСВ неоднородны, что проявляется различной выраженностью вентиляционно-перфузионных расстройств вследствие внутрилегочного шунтирования участков, содержащих коллабированные или заполненные жидкостью альвеолы. При этом легкие становятся менее растяжимыми (эластичными), что связано с интерстициальным отеком и альвеолярным коллапсом. Вследствие снижения эластических свойств легочной ткани возрастает работа дыхательной мускулатуры. Последнее приводит к развитию синдрома усталости дыхательных мышц, что сопровождается уменьшением дыхательных объемов вдоха и выдоха, нарушениями газообмена. Гипоксемия, стимуляция рецепторов ригидной легочной паренхимы приводят к учащению дыхательных экскурсий, падению дыхательных объемов и дальнейшему усугублению нарушений газообмена. Развитию отека легких способствует также отрицательное внутриальвеолярное давление.

Механизм развития токсического отека легких складывается из ряда сложных процессов как центрального, так и местного значения. К центральным механизмам следует, прежде всего, отнести рефлекторную вазоконстрикцию легочных капилляров, которая ведет к внезапному подъему в них гидростатического давления, что неизбежно влечет за собой первоначальное усиление транссудации. Поддержанию начавшегося отека легких способствуют местные факторы в самой легочной ткани:

- ♦ усиление проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны;
- ♦ утрата поверхностной активности сурфактанта из-за осаждения белка в результате взаимодействия с токсикантом и приподнимания слоя поверхностно-активного вещества отечной жидкостью;
- ♦ нарушение нормальной диффузии газов в набухшей межальвеолярной перегородке, что само по себе ведет к гипоксемии и ацидозу.

Такое взаимодействие центральных (рефлекторных) и местных факторов способствует началу и усилению транссудации. В дальнейшем течение отека может поддерживаться (или даже углубляться) лишь за счет гипопроteinемии и альвеолярной гиповентиляции при обильном пенообразовании (альвеолярная гиповентиляция всегда вызывает рефлекторную дополнительную

вазоконстрикцию), т. е. течение отека идет уже по принципу самоорганизующейся системы («порочный круг»).

Нарушение же осмотического равновесия (особенно в легких) через осморцепторы вызывает усиление продукции антидиуретического гормона, который вызывает экстренное перераспределение воды в пользу легких (так называемый антидиуретический рефлекс). Жидкость рефлекторно мобилизуется из всех депо, и прежде всего от связи с водой освобождаются белки (80% воды в организме связаны с альбуминами).

Для объяснения характерной динамики развития отека легких, в частности наличия скрытого периода, кроме резерва лимфообращения рекомендуется обратить внимание на особенности легочного объема крови. В состоянии покоя в легких здорового человека содержится примерно 400—600 мл крови. В процессе обычной гемоциркуляции часть легочных капилляров кровью не заполняется, поэтому резервная емкость сосудов малого круга кровообращения довольно велика. Считается, что капиллярная сеть малого круга способна вместить объем жидкости, вдвое или даже втрое превышающий нормальный уровень, и лишь дальнейшее увеличение внутрилегочной массы циркулирующей крови приводит к острой легочной гипертензии. Таким образом, вероятно, происходит первоначальное раскрытие не функционирующих в норме легочных капилляров, а затем артериовенозных анастомозов. Время, необходимое для заполнения кровью этих сосудов и распространения отека жидкости по межуточной ткани, и обуславливает латентный период в развитии отека легких. Продолжительность этого периода зависит от исходного функционального состояния малого круга кровообращения и, вероятно, от особенностей пульмонотоксиканта.

Независимо от происхождения отека легких можно выделить три основные стадии его развития: интрамуральную, интерстициальную и альвеолярную.

В *интрамуральной стадии* наблюдается спазм межальвеолярных капилляров, разрыхление волокнистого каркаса ткани, набухание эндотелиальных клеток, изменение альвеолярного эпителия с утратой связи между клетками и утолщение альвеолярно-капиллярных мембран. Альвеолярные клетки соединены между собой прочнее эндотелиальных, поэтому в начале легочного отека жидкость не сразу переходит в полость альвеол, а задерживается в межуточной ткани.

Интерстициальная стадия характеризуется стазом в капиллярах, дальнейшим набуханием и разволокнением аргирофильных волокон, значительной инфильтрацией серозной жидкостью межальвеолярных перегородок, периваскулярных и перибронхиальных пространств, а также частичной десквамацией альвеолярного эпителия. Еще больше утолщается альвеолярная стенка, и, когда емкость ее достигает критической величины, трансудат проникает в полость альвеол.

В альвеолярную фазу отека эпителиальные и эндотелиальные клетки подвергаются дистрофии, а межальвеолярные перегородки истончаются и растягиваются.

Подобное трактование развития отека легких, конечно, является весьма схематичным. Однако из такой схемы достаточно четко формируются основные принципы терапии токсического отека легких. Например, учитывая рефлекторный генез начала отека, немаловажное значение должно играть уменьшение патологической импульсации за счет анестезии рецепторного аппарата дыхательных путей (своевременное применение летучих анестетиков). В период интерстициальной фазы при частом и поверхностном дыхании (латентный период отека) допустимо применение наркотических средств для уменьшения возбуждения дыхательного центра и, следовательно, для нормализации дыхания; показаны снижение гидростатического давления в легочных сосудах и меры по удалению жидкости из интерстиция, в частности, путем кровопускания или другими известными методами.

Клинически течение тяжелого поражения пульмонотоксичными веществами разделяют на несколько периодов:

- ♦ рефлекторный, или начальный (реакция слизистых оболочек глаз, верхних дыхательных путей, бронхов на раздражающее действие вещества в период контакта);
- ♦ скрытый (период мнимого благополучия, соответствует интерстициальной фазе отека легких);
- ♦ отек легких (альвеолярная фаза отека);
- ♦ разрешение отека (или летальный исход);
- ♦ отдаленные последствия (ранние осложнения — тромбозы и тромбоэмболии легочных сосудов, на 2–7-е сутки; отсроченные — пневмония, 4–14-е сутки; поздние — фиброзирование легких, формирование хронической легочной недостаточности).

Рефлекторный, или начальный, период связан с действием ингалируемых газов на чувствительные окончания нервов в слизистых оболочках верхних дыхательных путей.

Латентный, или скрытый, период патогенетически связан с пропотеванием жидкости в интерстиций. Из-за наличия в ткани жидкости резко снижается эластичность легких. Именно это обстоятельство позволяет, несмотря на отсутствие субъективных проявлений заболевания, находить его объективные признаки и прогнозировать такое грозное состояние, как начинающийся отек легких (физикальные, рентгенологические исследования с целью нахождения признаков нарастающей эмфиземы и синдрома «влажных легких»). Еще одна особенность этого периода ТОЛ — четко прослеживаемое изменение характера дыхания: оно становится частым и поверхностным, вследствие нарушения автоматизма дыхания, регулируемого рефлексом Геринга—Брейера. Химическое воздействие на паренхиму легких приводит к снижению порога возбудимости тканей и, следовательно, для реализации дыхательного автоматизма необходима меньшая степень растяжения альвеол. Следствием является перевозбуждение дыхательного центра, что надо учитывать при оказании неотложной медицинской помощи пострадавшим.

Описанный диссонанс между объективной симптоматикой латентного периода и субъективным самочувствием при поражении пульмонотоксикантами, в частности фосгеном, ярко демонстрирует описание клиники поражения после ингаляции вещества в боевых условиях, данное доктором Войцеховским в 1916 году (цит. по Н. Н. Савицкому, 1938).

Войцеховский приводит очень характерное описание клинической картины отравления при фосгенной газобаллонной атаке, произведенной немцами на русском фронте в 1916 году: «Первые отравленные стали прибывать на перевязочный пункт, расположенный примерно в 3 километрах от линии фронта, через час после прохождения газовой волны, пешком, большими группами. На первый взгляд они казались обычными симулянтами. Лица румяные, небольшое покашливание; у некоторых наблюдалась легкая хрипота. Нормальный пульс. В конце концов, на перевязочном пункте скопилось около 2 000 пострадавших. Менее пораженные жаловались на раздражение горла, противный вкус во рту при курении, были более возбуждены... Около 200 человек успели эвакуировать в полевой госпиталь, остальные умерли в тот же день. Из числа эвакуированных больных часть умерла на другой день».

Латентный период сменяется *периодом токсического отека легких*. Пропотевание жидкости в альвеолы приводит к нарушению внешнего дыхания и развитию гипоксической гипоксии. На высоте отека при покашливании отделяется серозная пенящаяся мокрота, количество которой может быть огромным (до 1—1,5 л в сутки). Иногда это состояние называли «утоплением на суше». У большинства больных наблюдается нарастающий цианоз. Такое состояние больного в стадии развившегося отека называется «синяя гипоксемия», в отличие от «серой гипоксемии», крайне тяжелого состояния больного, знаменующегося развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности. При этом у пораженных наблюдается глубокий коллапс, обусловленный присоединением к прогрессирующей гипоксемии выраженной гипоксии. Для образования CO_2 в организме явно не хватает кислорода в силу гипоксической гипоксии, в то же время даже то количество углекислоты, которое на данный момент имеется, постоянно эксгалируется, так как она во много раз лучше кислорода диффундирует и лучше растворяется в жидкости, заполняющей альвеолы.

Основная причина расстройств многих функций организма при отравлении пульмонотоксикантами — кислородное голодание. Так, на фоне развивающегося токсического отека легких содержание кислорода в артериальной крови снижается до 12 об.% и менее (норма 18—20 об.%), венозной — до 5—7 об.% (норма 12—13 об.%). Напряжение CO_2 в первые часы развития процесса нарастает (более 40 мм рт. ст.) В дальнейшем, по мере развития патологии, гиперкапния сменяется гипокарбией. Возникновение гипокарбии можно объяснить нарушением метаболических процессов в условиях гипоксии, снижением выработки CO_2 и способностью диоксида углерода легко диффундировать через отечную жидкость. Содержание органических кислот в плазме крови при этом увеличивается до 24—30 ммоль/л (норма 10—14 ммоль/л).

Динамика развития отека легких несколько различается при поражении разными веществами удушающего действия. Вещества с выраженным раздражающим действием (хлор, хлорпикрин и т. д.) вызывают более стремительно развивающийся процесс, чем вещества, практически не вызывающие раздражения (фосген, дифосген и т. д.). Некоторые исследователи к веществам «быстрого действия» относят в основном те, которые по-

вреждают преимущественно альвеолярный эпителий, «медленного действия» — поражающие эндотелий капилляров легких.

Обычно (при интоксикации фосгеном) отек легких достигает максимума через 16–20 ч после воздействия. На этом уровне он держится в течение 1–2 сут. На высоте отека наблюдается гибель пораженных. Если в этом периоде смерть не наступила, то с 3–4-х суток начинается обратное развитие процесса (резорбция жидкости лимфатической системой, усиление оттока с венозной кровью), и на 5–7-е сутки альвеолы полностью освобождаются от жидкости. Смертность при этом патологическом состоянии составляет, как правило, 5–10%, причем в первые 3 сут погибает около 80% от общего количества погибших.

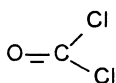
Осложнениями отека легких являются бактериальная пневмония, формирование легочного инфильтрата, тромбоэмболия магистральных сосудов.

4.4. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПУЛЬМОНОТОКСИКАНТОВ

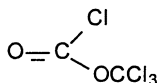
4.4.1. Токсикология фосгена

Фосген является одним из токсичных продуктов термической деструкции хлорорганических соединений (фреоны, поливинилхлоридный пластик, тефлон, четыреххлористый углерод). Фосген и его производные — важный исходный продукт синтеза пластмасс, синтетических волокон, красителей, пестицидов, поэтому производство этого вещества во всех странах с развитой химической промышленностью неуклонно возрастает.

Фосген относится к группе галогенпроизводных угольной кислоты:



фосген



дифосген

Дихлорангидрид угольной кислоты (фосген) в обычных условиях — бесцветный газ с запахом гнилых яблок или прелого сена. В малых концентрациях газ обладает приятным фруктовым запахом. Газообразный фосген в 2,48 раза тяжелее воздуха. При

температуре 0° С вещество представляет собой жидкость с плотностью 1,432, кипящую при 8,2° С, замерзающую при -118° С. В воде растворяется плохо, хорошо растворяется в органических растворителях. При взаимодействии с водой фосген гидролизуется до соляной и угольной кислот.

При случайном (аварии, катастрофы) или преднамеренном выбросе в окружающую среду формирует зоны нестойкого заражения.

Фосген действует только ингаляционно, оказывает специфическое действие на органы дыхания, а в момент контакта — слабое раздражающее (порой незаметное) действие на глаза и слизистые оболочки. Во внутренние среды организма не проникает, разрушаясь при контакте с легочной тканью. Запах фосгена ощущается при его концентрации в окружающем воздухе 0,004 г/м³. Пребывание в атмосфере, содержащей до 0,01 г/м³, без последствий возможно не более часа. Концентрация 1 г/м³ при экспозиции уже 5 мин более чем в 50% случаев ведет к смерти. Смертельная токсодоза (LCt₅₀) составляет 3,2 г/(мин · м³).

По механизму токсического действия фосген относится к алкилирующим агентам, способным связываться с SH⁻, NH₂⁻, OH⁻ — группами биомолекул (рис. 8).

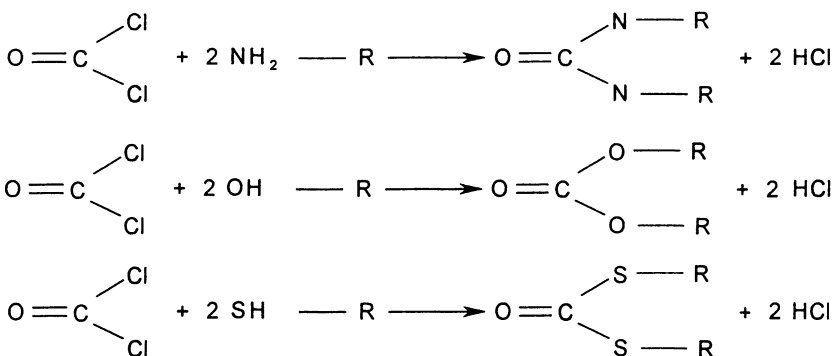


Рис. 8. Взаимодействие фосгена с компонентами биомолекул

Фосген и дифосген — ацилирующие агенты, которые взаимодействуют с нуклеофильными группами липидов и белков, входящих в состав мембран клеток стенок альвеол и кровеносных сосудов, что лежит в основе нарушения их проницаемости.

Есть сведения, что фосген ацилирует даже холестерин с образованием хлоругольных эфиров холестерина. Это обстоятельство еще больше способствует нарушению структуры биомембран.

Попадая в дыхательную систему, фосген слабо задерживается в воздухоносных путях вследствие низкой гидрофильности. Токсические эффекты реализуются, в первую очередь, на уровне аэрогематического барьера. Растворяясь в липидном слое сурфактанта, фосген мало нарушает его функцию в ранние сроки. Взаимодействуя с альвеолоцитами II типа, снижает активность ферментов синтеза фосфолипидов (дипальмитоилфосфатидилхолина) сурфактанта. Однако дефицит сурфактанта и, соответственно, увеличение поверхностного натяжения в альвеолах обнаруживается только спустя несколько часов после ингаляции фосгена. Это обусловлено длительным периодом (12–24 ч) существования сурфактанта у человека. Проникая по градиенту концентрации в интерстициальное пространство, фосген взаимодействует с клетками интерстиция, повреждение которых не играет существенной роли в развитии острой патологии легких. Далее фосген снижает жизнеспособность и метаболическую активность эндотелиальных клеток капилляров легких. Это приводит к увеличению содержания вазоактивных веществ в сосудах малого круга кровообращения, их спазму и повышению гидростатического давления, вследствие чего усиливается трансудация жидкости (а затем и форменных элементов крови) в интерстициальное пространство легких.

Усиление трансудации компонентов плазмы крови сопровождается компенсаторным увеличением легочного лимфооттока в 5–10 раз. В дальнейшем из-за механического сдавливания лимфатических капилляров легких лимфоотток снижается и начинается увеличение толщины интерстициального пространства — интерстициальный отек легких (клинически соответствует скрытому периоду отека). Увеличение размеров интерстициального пространства, а следовательно, и толщины аэрогематического барьера ухудшает оксигенацию крови и способствует еще большему снижению метаболической активности эндотелия кровеносных капилляров легких.

Альвеолярная фаза отека развивается при нарушении межклеточных соединений пневмоцитов I и II типа, жизнеспособность которых была нарушена при контакте с фосгеном. Происходит постепенное заполнение альвеол отечной жидкостью.

«Выключение» части альвеол из процесса газообмена компенсируется перерастяжением интактных альвеол, что, однако, приводит к механическому сдавливанию кровеносных капилляров легких из-за увеличившегося альвеолярного давления, усилению артериовенозного шунтирования в легких и гипоксемии. Отечная жидкость, заполняя последовательно альвеолы, респираторные и терминальные бронхиолы, вследствие турбулентного движения воздуха в дыхательных путях образует пену, стабилизируемую вытесненным альвеолярным сурфактантом. Это еще более усугубляет дефицит кислорода в организме, погибающем, в конечном итоге, от гипоксии.

Таким образом, фосген, действуя ингаляционно, нарушает функцию всех элементов аэрогематического барьера. Однако определяющим фактором в механизме его токсического действия является блокирование метаболической функции эндотелия кровеносных капилляров легких. Развивающийся на начальных этапах гидродинамический отек компенсируется усилением лимфооттока, и только спустя несколько часов после механического сдавливания лимфатических капилляров легких и нарушения межклеточных соединений поврежденных альвеолоцитов развивается альвеолярный отек.

При вдыхании фосгена в малых концентрациях отек легких не развивается. Начальные проявления интоксикации включают головокружение, слабость, кашель, чувство сдавливания в груди и диспноэ. Возможно развитие слезотечения, тошноты, головной боли. Эти явления возникают в течение короткого времени после воздействия фосгена.

4.4.2. Токсикология оксидов азота и азотной кислоты

Оксиды азота относятся к веществам быстрого действия. Они отличаются высокой реакционной способностью и достаточно хорошей растворимостью в воде. Пары азотной кислоты и оксиды азота часто встречаются в продуктах горения различных материалов, содержащих в своем составе азот.

Выше указывалось, что взрывные газы при определенных условиях содержат оксиды азота в достаточно опасных концентрациях.

Азотная кислота HNO_3 — бесцветная или желтоватая «дымящая» жидкость, пары которой в 2,2 раза тяжелее воздуха; желтая

окраска обусловлена присутствием диоксида азота NO_2 ; температура кипения — $+83^\circ \text{C}$, температура плавления — -42°C . При умеренном нагревании частично разлагается с выделением NO_2 , быстро превращающегося в тетраоксид N_2O_4 ; при температуре более 150°C продуктом разложения является нестойкий оксид азота NO , превращающийся на воздухе в NO_2 . По химическим свойствам азотная кислота является сильнейшим окислителем, большинство органических веществ под ее влиянием разрушается, а некоторые даже воспламеняются или взрываются.

Оксид азота NO — бесцветный газ; температура плавления — $-163,6^\circ \text{C}$, температура кипения — $-151,8^\circ \text{C}$. Кислородом окисляется в диоксид азота. N_2O_2 является полимером NO . Оксид азота — нестойкое соединение и при выделении в атмосферу через 30 с переходит в NO_2 .

Диоксид азота NO_2 — летучая жидкость бурого цвета; температура плавления — $-11,2^\circ \text{C}$, температура кипения — $+27,7^\circ \text{C}$. При низких температурах NO_2 полимеризуется в N_2O_4 . При температуре выше 150°C диоксид азота частично распадается на NO и O_2 . Хорошо растворяется в воде с образованием азотной кислоты HNO_3 и NO .

Тetraоксид азота N_2O_4 — бесцветная жидкость со специфическим сладковато-острым запахом; температура кипения — $+21^\circ \text{C}$, заморзания — -11°C . При температуре 20°C жидкость приобретает интенсивный желтый цвет и начинает выделять пары. Изменение окраски связано с разложением N_2O_4 по формуле $\text{N}_2\text{O}_4 \rightarrow 2 \text{NO}_2$. При температуре 40°C таким образом разлагается около 30% нитроксида, а при 60°C — около 50%. В присутствии воды N_2O_4 образует азотную и азотистую кислоты. Tetraоксид и диоксид азота иногда специально добавляют в азотную кислоту для уменьшения ее температуры кипения.

Основные виды токсического действия на организм оксидов азота представлены в табл. 29.

С точки зрения опасности для человека значение в условиях пожара имеет диоксид азота (табл. 30).

Действие на организм оксидов азота

Оксид	Действие
N_2O	Слабое наркотическое
NO	Угнетение ЦНС
N_2O_2	Угнетение сосудодвигательного центра Метгемоглибинообразование
NO_2	Раздражающее
N_2O_4	Прижигающее
N_2O_3	Угнетение ЦНС и сосудодвигательного центра Метгемоглибинообразование
N_2O_5	Раздражающее Прижигающее

Таблица 30

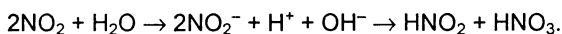
Токсические эффекты, оказываемые диоксидом азота на человека

Длительность экспозиции, мин	Концентрация, mg/m^3	Эффект
5	7504,0	Гибель в ранние сроки
	752,0	Отек легких, бронхоспазм
	376,0	Поражение дыхательных путей
	71,5	Предел переносимости
	24,0	Раздражение глаз, носоглотки
	0,14	Изменения световой чувствительности
15	752,0	Гибель в ранние сроки
	376,0	Отек легких, бронхоспазм
	188,0	Раздражение дыхательных путей
	120,0	Одышка, явления раздражения
	51,0	Предел переносимости
20	38,0	Предел переносимости
60	19,0	Предел переносимости

Фоновые концентрации диоксида азота — от 0,4 до 9,4 mg/m^3 . В городах концентрация диоксида азота на 1–2 порядка выше. В крупных городах среднегодовая концентрация определяется на уровне 49–95 mg/m^3 . Иногда недооценивается воздействие диоксида азота внутри жилых помещений. Концентрация диоксида азота в зоне дыхания у газовых плит достигает 2 mg/m^3 . Еще

более опасно распространение этого вещества в процессе курения, поскольку в табачном дыме может содержаться диоксид азота в концентрации 150—226 мг/м³. В нашей стране установлена следующая величина допустимой концентрации диоксида азота: среднесуточное значение ПДК для атмосферного воздуха — 0,04 мг/м³.

Диоксид азота — мощный окисляющий агент, имеющий один неспаренный электрон, что создает возможность реакции этого соединения с ненасыщенными связями в биомолекулах; в водной среде образует азотную и азотистую кислоты, которые вызывают денатурацию биомолекул:

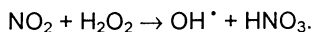
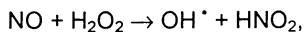


Большая часть ингалируемого NO₂ осаждается в верхних дыхательных путях. Количество сорбированного NO₂ может составить до 90% (от 60 до 90%).

При ингаляции диоксида азота происходит образование нитрозилгемоглобина с последующим превращением его в метгемоглобин. Количество образовавшегося мет- и нитрозилгемоглобина при ингаляции NO₂ в концентрациях 37,6—150 мг/м³ невелико и не играет существенной роли в проявлении токсических эффектов NO₂ на уровне легких. В условиях нормальной оксигенации крови происходит его быстрое восстановление метгемоглобин-редуктазой до оксидезоксигемоглобина.

В механизме токсического действия диоксида азота выделяют три основных положения. Во-первых, диоксид азота, имеющий один неспаренный электрон, способен взаимодействовать с ненасыщенными связями биомолекул, в частности, вызывая пероксидацию последних. Это мембраноповреждающее действие сопровождается нарушением структуры и функции клетки. Во-вторых, обнаружено взаимодействие диоксида азота с низкомолекулярными внутриклеточными восстанавливающими агентами — глутатионом, α-токоферолом, аскорбиновой кислотой, НАДФН₂, НАДН₂, олигопептидами и т. д. Снижение уровня эндогенных антиоксидантов сопровождается увеличением содержания активных форм кислорода и кислородных радикалов, инициирующих, в свою очередь, свободнорадикальные процессы пероксидации в клетке. В-третьих, оксид и диоксид азота взаимодействуют с перекисью водорода. Она образуется в легочных альвеолярных макрофагах и других клетках при дисмутации

супероксидного аниона, а также в иных процессах. Это взаимодействие приводит к наработке гидроксильного радикала — мощного инициатора перекисаации:



Вследствие высокой химической активности и относительно хорошей растворимости в воде повреждающее действие диоксида азота реализуется в основном в месте контакта с тканью. При ингаляционном поступлении морфологические признаки повреждения обнаруживаются, в первую очередь и в большей степени, в альвеоцитах I и II типа. Эндотелий кровеносных капилляров повреждается меньше и позднее. Нарушение целостности альвеолярной части аэрогематического барьера приводит к быстрому проникновению жидкости из интерстициального пространства в альвеолы, инактивации сурфактанта и спадению альвеол вследствие увеличения в них коэффициента поверхностного натяжения. Ателектазирование альвеол способствует дальнейшей транссудации отежной жидкости и проникновению ее в интактные альвеолы через межальвеолярные поры Кона.

Принципиальное отличие фосгенового и нитроксидного отека в том, что при первом нарушаются функция и структура всех элементов аэрогематического барьера, в то время как при втором эндотелий кровеносных капилляров повреждается незначительно. В этом случае отежная жидкость содержит меньшее количество белка и форменных элементов крови.

В основном исход отека легких вследствие ингаляции диоксида азота более благоприятен, хотя клинически выраженная стадия отека может развиваться быстрее (в первые 4–6 ч), чем при отравлении фосгеном (до 12–24 ч).

Азотная кислота и ряд оксидов азота (NO_2 , N_2O_4 , N_2O_5) обладают раздражающим действием, вызывая химические ожоги кожи, глаз, слизистых оболочек дыхательных путей, деструктивные изменения альвеолярной и капиллярной мембран в легких. Резорбтивные эффекты связаны с действием других оксидов (NO , N_2O_2 , N_2O_3).

Резорбтивное действие нитрогазов обусловлено, в основном, всасыванием нитритов. Оксиды азота, поступая в организм, под влиянием влаги превращаются в азотную и азотистую кислоты, которые, реагируя со щелочными валентностями тканей, обра-

зуют нитриты и нитраты. Нитраты, в отличие от нитритов, биологически малоактивны. Нитриты прежде всего нейротропные яды, способные вызвать угнетение центральной нервной системы, особенно тех ее отделов, которые ответственны за тонус сердечно-сосудистой системы. Они вызывают глубокую гипотонию, периферическую вазодилатацию. Кроме того, нитриты вызывают метгемоглобинообразование, могут оказывать гемолитическое действие, отмечается их умеренная гепатотоксичность и в определенной степени миелотоксичность.

Клиника ингаляционных отравлений вариабельна и зависит от концентрации и состава нитрогазов. При преобладании во вдыхаемом воздухе оксида азота (в основном при взрывах, пожарах) на первый план выступают общемозговые расстройства, снижение артериального давления (обморок, коллапс), метгемоглобинемия (одышка, изменение цвета кожи и слизистых оболочек).

При вдыхании высоких концентраций паров азотной кислоты быстро развивается асфиксия, потеря сознания, судороги и наступает смерть либо вследствие рефлекторного апноэ, либо в результате нарушения кровообращения (стаза) в капиллярах легких.

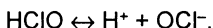
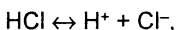
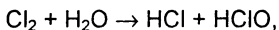
В типичных случаях клиника острого ингаляционного отравления азотной кислотой, нитрогазами напоминает картину поражений отравляющими веществами удушающего действия. Различие состоит в более выраженных явлениях раздражения дыхательных путей, нарушений дыхания и гемодинамики в стадии рефлекторных расстройств, реальной возможности развития химического отека легких, иногда — метгемоглобинемии при отравлениях нитрогазами. Существенным отличием является также сочетанный характер поражения в части случаев отравлений азотной кислотой и оксидами азота — наличие химических ожогов кожи и слизистых оболочек резко увеличивает тяжесть состояния пострадавших, приводит к развитию общей интоксикации, усилению дыхательной и сердечной недостаточности, повышает вероятность неблагоприятного исхода.

4.4.3. Токсикология хлора

Среди продуктов горения полимерных материалов хлор и хлороводород занимают далеко не последнее место.

Хлор — газ желтовато-зеленого цвета с характерным удушливым запахом, примерно в 2,5 раза тяжелее воздуха. Распространяясь в зараженной атмосфере, он следует рельефу местности, затекая в ямы и укрытия. Хорошо адсорбируется активированным углем. Химически очень активен. При растворении в воде взаимодействует с ней, образуя хлористоводородную и хлорноватистую кислоты. Является сильным окислителем. Нейтрализуется хлор водным раствором гипосульфита. Он сохраняется и транспортируется в сжиженном виде под повышенным давлением. В случае аварий или пожаров на объектах производства, хранения, транспортировки и использования возможно массовое поражение людей.

Биологические эффекты хлора связаны с действием образующихся при его растворении в воде хлорноватистой (гипохлорной) и соляной кислот:



При физиологических значениях pH биологическая активность хлорноватистой кислоты снижается, так как при pH 7,2 она депротонируется и не проникает через клеточную мембрану. Однако при аппликации газообразного хлора pH в водно-коллоидном окружении клеток может значительно снижаться за счет диссоциации образовавшейся соляной кислоты. Это создает условия для проникновения хлорноватистой кислоты в клетку в неионизированной форме с последующим образованием хлораминнов (хлорпроизводных соединений), блокадой сульфгидрильных групп аминокислот, олигопептидов, нарушением метаболизма и жизнеспособности клеток.

Кроме того, хлорноватистая кислота взаимодействует с ненасыщенными C=C связями с образованием пероксидов, а также играет определенную роль в продукции свободных радикалов кислорода в клетке.

Эти механизмы объясняют высокую бактерицидность хлора в водных растворах при концентрациях $6 \cdot 10^{-6}$ моль/кг.

Указанные механизмы действия и высокая растворимость в воде обуславливают следующие *особенности токсических эффектов хлора*:

- ♦ биологические эффекты проявляются в месте аппликации, поэтому интенсивность повреждающего действия значительно снижается по ходу дыхательного тракта (наибольшие повреждения наблюдаются в верхних дыхательных путях, трахее и бронхах);
- ♦ при высоких концентрациях выраженность патологических изменений дыхательных путей может быть незначительной — смерть наступает вследствие рефлекторной остановки дыхания на фоне сильного бронхоспазма;
- ♦ отек легких развивается через непродолжительный период времени (2–3 ч), отечная жидкость, как и при нитроксидном отеке, содержит мало белка, незначительное количество форменных элементов крови;
- ♦ основные формы патологии при отравлении хлором — токсические трахеобронхит и бронхопневмония.

Уже в минимальных концентрациях ($0,01 \text{ г/м}^3$) хлор раздражает дыхательные пути, действуя в более высоких концентрациях (более $0,1 \text{ г/м}^3$), вызывает тяжелое поражение. Пребывание в атмосфере, содержащей хлор в концентрациях $1,5\text{--}2 \text{ г/м}^3$, сопровождается быстрым (через 2–4 ч) развитием отека легких.

В редких случаях (при ингаляции чрезвычайно высоких концентраций) смерть может наступить уже при первых вдохах зараженного воздуха. Причина смерти — рефлекторная остановка дыхания и сердечной деятельности. Другой причиной быстрой гибели пострадавших (в течение 20–30 мин после вдыхания вещества) является ожог легких. В этих случаях окраска кожных покровов пострадавшего приобретает зеленоватый оттенок, наблюдается помутнение роговицы.

Чаще в случаях тяжелого отравления в момент воздействия пострадавшие ощущали резкое жжение в области глаз и верхних дыхательных путей, стеснение дыхания. Отравленный стремится облегчить дыхание, разрывая ворот одежды. Одновременно отмечается крайняя слабость, отравленные падают и лишаются возможности покинуть пораженную зону. Практически с начала воздействия появляется надрывной, мучительный кашель, позже присоединяется одышка, причем в дыхании участвуют вспомогательные дыхательные мышцы. Пораженный старается занять положение, облегчающее дыхание. Речь невозможна. Иногда наблюдается рвота.

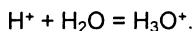
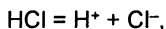
Через некоторое время (от нескольких часов до суток) состояние вновь ухудшается и развивается отек легких; встречаются обе описанные выше формы отека легких («синяя» и реже «серая» гипоксия). Пострадавший постоянно отхаркивает пенистую желтоватую или красноватую жидкость (более 1 л за сутки). Наблюдаются сильнейшие головные боли, температура тела понижается. Депрессия гемодинамики. Пострадавший теряет сознание и погибает при явлениях острой дыхательной недостаточности. Если отек легких не приводит к гибели, то через несколько часов (до 48) все явления постепенно проходят (регрессия отека). В дальнейшем наблюдаются характерные осложнения со стороны легких и органов кровообращения.

Типичным проявлением поражения хлором в умеренных концентрациях является увеличение сопротивления дыханию при сохранении диффузионной способности легочной ткани. Нормализация дыхательной функции у пострадавших происходит в течение нескольких месяцев.

В подавляющем большинстве случаев легких поражений хлором наблюдается полное восстановление здоровья.

4.4.4. Токсикология хлористого водорода

Хлористый водород, хлороводород HCl , — при комнатной температуре бесцветный газ с едким запахом, немного тяжелее воздуха. Реально присутствует в воздушной среде при горении и, особенно, при пиролизе хлорсодержащих полимерных материалов. Во влажном воздухе образует туман. При растворении в воде и электролитической диссоциации образует кислый раствор, называемый хлороводородной кислотой. При массовой доле в 36% эту кислоту называют соляной. В воде хлороводород полностью распадается на ионы. При этом протон захватывается молекулой воды с образованием иона гидроксония:



Токсический эффект HCl во многом обусловлен именно появлением этого соединения. Ион гидроксония, являясь донором протона, обладает каталитическими свойствами и реагирует с органическими молекулами, вызывая их повреждение и денатурацию.

Хлористый водород обладает раздражающим действием, а в высоких концентрациях — прижигающим.

В табл. 31 приведены ориентировочные токсические концентрации хлороводорода для человека (цит. по В. С. Иличкину, 1993).

Таблица 31

Токсические концентрации соляной кислоты для человека
(по G. Kimmerle, 1976)

Концентрация		Симптомы
млн ⁻¹ , ppm	мг/м ³	
1–5	1,5–7,5	Порог обонятельного ощущения
5 *	7,5 *	–
5–10	7,5–15	Незначительное раздражение слизистых оболочек глаз и дыхательных путей
35	52,5	Раздражение верхних дыхательных путей при кратковременном воздействии
50–100	75–150	Переносится с трудом **
1000	1500	Опасность развития отека легких в течение 30–60 мин
1300–2000	2000–3200	Летальные концентрации при действии в течение нескольких минут

* Значение максимальной разовой концентрации.

** По данным справочника «Вредные химические вещества» (Л.: Химия, 1989).

Установлена следующая предельно допустимая концентрация хлористого водорода: ПДК_{р.з.} — 5,0 мг/м³. Хлористый водород отнесен к веществам II класса опасности.

Для аварийных ситуаций рекомендуются следующие величины МДК в млн⁻¹ (мг/м³) ядовитого газа в зависимости от времени контакта (Комитет по токсикологии Национальной академии наук США): 10 мин — 30 (45); 30 мин — 20 (30); 60 мин — 10 (15).

Хлористый водород — сильный раздражитель, он легко растворяется в воде и проявляет свое действие в ее присутствии. Небольшие количества хлористого водорода легче определяются по вкусу, чем по запаху. Первичными мишенями при поражении хлористым водородом являются глаза, кожные покровы, нос, рот, глотка, гортань и трахея. Кратковременное воздействие может вызывать раздражение конъюнктивы, поверхностное поражение роговицы и преходящее воспаление эпидермиса, однако доминирующим признаком является поражение верхних дыха-

тельных путей. Длительное воздействие хлористого водорода приводит к раздражению и воспалению верхних дыхательных путей, появлению коричневых пятен и эрозий на коронках зубов, изъязвлению слизистой оболочки носа, иногда даже к ее прободению. Пропитанная потом одежда может поглощать вещество с образованием кислого раствора, что приводит к раздражению кожи и возможным химическим ожогам.

В монографии В. С. Иличкина (1993) реальная опасность HCl подтверждена примерами. При исследовании 300 пожаров в г. Бостон в 37% случаев было обнаружено присутствие хлороводорода, причем в 87% из них концентрация яда превышала допустимый уровень при кратковременном воздействии. Некоторые пожарные, даже работая в изолирующих противогазах, получили химические ожоги кожи. Среди санитарных потерь во время пожара в одном из больших клубов в Беве́рли Хиллс зарегистрировали свыше 160 человек, погибших в результате отравления хлористым водородом. Примерно треть из 700 человек, занятых тушением пожара на телефонной станции, где материалы на основе ПВХ составляли 80% пожарной нагрузки, получили серьезные отравления HCl и в дальнейшем длительно нуждались в медицинской помощи.

Тем не менее, анализируя поражения от воздействия хлористого водорода, не следует забывать, что при горении различных, в том числе и хлорсодержащих, материалов в воздух попадают и одновременно действуют на человека многие другие весьма токсичные соединения.

4.4.5. Токсикология фтороводорода и фторидов

Сфера применения самых разнообразных фторидов, в том числе и фторорганических соединений, очень широка, и это ведет к возрастанию вероятности появления этих веществ среди продуктов горения различных материалов. Как указывалось выше, в дыме, образующемся в результате сгорания фторопластов, содержатся фтористый водород и ряд других высокотоксичных соединений фтора.

Элементарный фтор, фтористый водород, алифатические и ароматические фториды принадлежат к высокоядовитым веществам. Появление пораженных фторидами в зонах промышленных и бытовых пожаров весьма вероятно.

Фторорганические соединения алифатического ряда получили название фреонов и нашли применение в качестве идеальных охлаждающих агентов.

В обычных условиях фтор — газ бледно-желтого цвета с резким характерным запахом; температура плавления — $+218^{\circ}\text{C}$, кипения — -188°C . Является наиболее электроотрицательным металлоидом, энергичный окислитель обладает высокой реакционной способностью, образует соединения со всеми химическими элементами. Многие реакции сопровождаются горением и взрывом; воду разлагает на кислород, перекись водорода, озон.

Соединения фтора — высокоядовитые вещества. В эксперименте стопроцентная гибель животных при 30-минутной экспозиции наблюдается при концентрации 1,57 мг/л, а при трехчасовой — 0,315 мг/л. Токсичность элементарного фтора превышает токсичность многих его производных; по данным Х. Стокингера (1951), при остром воздействии он в 7 раз более ядовит, чем самое токсичное его соединение — фтористый водород HF.

Соединения фтора оказывают раздражающий, при более высоких концентрациях — прижигающий эффект. Обладают выраженным резорбтивным действием, поражая многие органы и системы. С полным правом их относят к нейротоксикантам, гепатотоксическим агентам, цитотоксическим и общеядовитым веществам. Фториды очень быстро всасываются с мест аппликации; концентрация яда в крови нарастает в первые часы после отравления и достигает максимума ко 2–8-му часу; при распределении в организме фтор концентрируется преимущественно в костной ткани. Примерно 3/4 попавшего в организм яда выделяется через почки, через кишечник — 1/4. Фтор продолжает выделяться из организма в течение еще нескольких лет даже после прекращения контакта с ним.

Механизм резорбтивного действия фторидов прежде всего связан с так называемым декальцинирующим эффектом фтора, т. е. его способностью осаждать кальций из биосред с образованием нерастворимого фторида кальция. Нарушение кальциевого гомеостаза проявляется в дезорганизации всего каскада процессов свертывания крови, увеличении проницаемости сосудов, ухудшении проведения нервного импульса по волокну и передачи его в синапсах; деструктуризации костной ткани; снижении активности ряда ферментов, функционирование которых требует присутствия в биосредах свободного кальция (ацетилхолин-

эстераза, щелочная фосфатаза и т. п.). В то же время универсальность энзиматических расстройств при отравлениях фторидами не может быть объяснена только с позиций декальцинирующего действия яда. Существенным в токсикодинамике фтора и его производных является его взаимодействие с другими элементами, в частности магнием, марганцем, железом и цинком, от наличия которых зависит нормальная работа многих ферментов. В связи с этим особое место в патогенезе отравлений фторидами занимает инактивация ядами фермента эналазы, катализирующего один из важнейших этапов гликолиза (переход 2-фосфоглицериновой кислоты в фосфопировиноградную). Следствием ингибирования эналазы является развитие прогрессирующего дефицита энергии. Определенное значение в развитии патологии при действии фторидов имеет их влияние на щитовидную железу: фтор, как наиболее активный галоген, вытесняет йод из молекулы тироксина и, следовательно, способствует развитию гипотиреоза. Известно и влияние фтора на функционирование гипофиза, в частности подавление им секреции тиреотропного гормона. В формировании токсического эффекта фторидов определенную роль играют их взаимодействие с гемоглобином с образованием фторгемоглобина и весьма выраженное гепатотоксическое действие яда.

Основные проявления острой интоксикации соединениями фтора. В организм эти яды поступают главным образом ингаляционным путем. В связи с этим прежде всего отмечаются воспалительные изменения слизистой оболочки глаз и верхних дыхательных путей. При легких отравлениях изменения укладываются в картину токсических ринофаринголарингитов, трахеобронхитов, кератоконъюнктивитов. При средней степени поражений соединениями фтора к вышеназванным, но более выраженным патологическим явлениям добавляются тяжелая двухсторонняя токсическая пневмония, признаки токсической гепато- и нефропатии, разнообразные нарушения сердечной деятельности (аритмии, блокады, снижение коронарного кровотока, гипотония, острая дилатация сердца и т. п.). При местном действии на кожу, слизистые оболочки, роговую оболочку глаз фтористые соединения вызывают поверхностный некроз, что затрудняет и удлиняет (до 14 дней) заживление. Тяжелые острые отравления фторидами характеризуются формированием токсического отека легких, выраженными кровоизлияниями в ткань легких, глубокой де-

прессией кровообращения, острой дыхательной недостаточностью. Все это происходит на фоне разнообразных проявлений резорбтивного действия яда: нарушений со стороны центральной нервной системы (возбуждение, судороги, параличи, в том числе бульбарные, кома), острой печеночной и почечной недостаточности, токсической миокардиодистрофии, гастроинтестинального синдрома, глубокой лейкопении и гипокоагуляции в системе крови.

Традиционно при рассмотрении токсикологии продуктов горения особое внимание уделяется фтороводороду, как наиболее реальному фториду, с которым возможен контакт людей в зоне горения. Кроме указанных источников, фтористый водород образуется при разложении фреонов и других фторсодержащих материалов.

Фтороводород HF — бесцветный газ с удушливым кислым запахом, образующий во влажном воздухе туман. При температурах ниже 90° С фтороводород переходит в ассоциированную форму H₂F₂. Водный раствор HF представляет собой кислоту средней силы.

По токсичности HF превосходит HCl, по одним данным — в сотню раз, по другим — в 10 и больше. По данным американских авторов, уровень концентраций в пределах 8 мг/м³ проявляется эффектами раздражения глаз, слизистых оболочек дыхательных путей; концентрации в диапазоне 40—135 мг/м³ опасны при экспозиции в течение нескольких минут.

В справочнике «Вредные химические вещества» (1989) приводятся следующие уровни токсического влияния вдыхаемого фтороводорода: концентрация, переносимая не более 1 мин, равна 100 мг/м³; концентрация 25 мг/м³ оказывает умеренный раздражающий эффект и может переноситься без особого вреда несколько минут. Ощущение запаха возникает при концентрации 0,03 мг/м³. Смертельная концентрация при экспозиции в течение нескольких часов составляет 200—400 мг/м³ [Гембицкий Е. В. и др., 1974].

Стандартами безопасности (МДК) в аварийной ситуации приняты следующие концентрации HF в мг/м³: 10 мин — 17; 30 мин — 8,5; 60 мин — 7.

Фтористый водород поступает в организм через дыхательные пути, но может всасываться и через неповрежденную кожу. Оказывает выраженное раздражающее действие на кожу, усили-

вающееся в условиях гипергидроза. При концентрациях выше $8,5 \text{ мг/м}^3$ развиваются язвенно-некротические изменения конъюнктивы глаз и слизистых оболочек дыхательных путей. К перечисленным симптомам всегда присоединяются носовые кровотечения.

Принято выделять 4 периода в развитии поражения верхних дыхательных путей фторидами:

- 1) воспаление с выраженным экссудативным компонентом в сочетании с очагами химического ожога;
- 2) поверхностные изъязвления слизистых оболочек;
- 3) формируются глубокие язвы на перегородке носа и средних раковинах, что в дальнейшем приводит к прободению перегородки носа;
- 4) более высокие концентрации вызывают рефлекторный спазм гортани и бронхов; возможно развитие токсического и гемодинамического отека легких.

Обычно к тяжелым местным проявлениям интоксикации присоединяются симптомы поражения нервной системы и других внутренних органов. Смерть при остром воздействии наступает в результате отека легких и(или) кровоизлияний в жизненно важные центры.

Особенности терапии поражений фторидами. При местных поражениях кожи эффективным мероприятием является срочное подкожное введение в область поражения препаратов кальция, которые рассматриваются как специфическое противоядие, так как связывают ионы фтора. Введению кальция предшествует обильное промывание водой пораженного участка кожи с последующей обработкой этого участка марлей, смоченной в 10% растворе аммиака. На место ожога накладывается магнезиальная паста, содержащая 5 частей MgO и 10 частей вазелина. В дальнейшем применяют компрессы с 1% раствором витамина С, что предупреждает образование келоидных рубцов. Патогенетически действующие средства, купирующие в определенной степени общие явления, — хлористый кальций или глюконат кальция, атропин и атропиноподобные препараты, натриевая или кальциевая соли пировиноградной и молочной кислот.

Для лечения поражений верхних дыхательных путей рекомендуются влажные содовые ингаляции, легкие наркотические средства (кодеин, дионин), отхаркивающие, отвлекающие (банки, горчичники), сердечные средства (камфора, кофеин), окси-

генотерапия. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей смазывается люгольглицерином. Рекомендуются препараты кальция.

4.5. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ ПУЛЬМОНОТОКСИКАНТАМИ

Содержание мероприятий медицинской помощи зависит от периода патологического процесса. В целом они направлены на профилактику развития и купирование гипоксии; предотвращение или снижение скорости развития отека легких за счет повышения резистентности аэрогематического барьера и уменьшения транссудации отечной жидкости; профилактику тромбоэмболии и инфекционных процессов в легких.

Патогенетическая терапия токсического отека легких направлена на снижение гидростатического (фильтрационного) давления в сосудах малого круга кровообращения; устранение альвеолярной гипоксии и пенообразования; улучшение бронхиальной проходимости; коррекцию микроциркуляции и нормализацию реологических свойств крови; коррекцию кислотно-основного состояния, водно-электролитного обмена, витаминного и гормонального гомеостаза; нормализацию нарушенных функций сердечно-сосудистой и нервной систем, печени, почек; смягчение влияния гиперкатехоламинемии; профилактику осложнений (особенно пневмонии, тромбоэмболии). Учитывая, что патологический процесс инициируется раздражающим действием пульмонотоксикантов на слизистые оболочки верхних дыхательных путей, необходимы меры по анестезии их рецепторного аппарата. Режимы эвакуации и содержания пострадавших предусматривают меры, направленные на снижение энергозатрат для профилактики перехода «синей» гипоксемии в «серую», резко утяжеляющую состояние пострадавших. Характерные для становления патологии учащение и снижение глубины дыхания, резко ухудшающие условия аэрации организма, требуют срочных и эффективных мер для нормализации указанных параметров дыхания. Патогенетически обоснованы лечебные воздействия для профилактики и подавления процессов свободнорадикального окисления и липидной перекисидации. Снижение повышенной нейросекреции гипоталамуса и гипофиза, уменьшение степени гиперальдостеронизма, снижение гистаминообразова-

ния входят в систему обязательных мер по стабилизации водно-электролитного обмена и лечения РДСВ химической этиологии.

Наличие общих элементов в механизмах действия и биокинетике пульмонотоксикантов, позволяющее объединить их в три группы [Новиков Н. И., 1993], предопределяет ряд принципиальных подходов к оказанию медицинской помощи в зависимости от конкретного ксенобиотика и его отношения к той или иной классификационной группе. Например, достоверное снижение активности антиоксидантной системы легких после воздействия диоксида азота обуславливает целенаправленное применение для профилактики и лечения препаратов, обладающих антиоксидантной активностью. В частности, по данным Н. И. Новикова (1993), аскорбиновая кислота при введении после воздействия диоксидом азота существенно увеличивает длительность скрытого периода отека легких и снижает смертность животных.

Групповые особенности патогенеза пульмонотоксикантов диктуют и особую тактику назначения с лечебной целью кислорода. Ингаляции O_2 противопоказаны в ранний период заболевания при отеках легких, вызываемых пульмонотоксикантами с прооксидантной активностью, и показаны только при наличии неоспоримых признаков кислородного голодания. Это связано с доказанным в эксперименте и клинике усилением токсических эффектов NO_2 и Cl_2 при повышении парциального давления кислорода.

Еще одной особенностью лечения патологии, связанной с воздействием пульмонотоксикантов с выраженными окислительными свойствами, является необходимость осторожного применения глюкокортикоидов из-за возможной их способности угнетать антиоксидантную систему легких.

В очаге поражения надежным средством защиты является фильтрующий общевойсковой противогаз. При угрозе поражения парами азотной кислоты и диоксидом азота рекомендуется принять внутрь 2–3 г аскорбиновой кислоты.

Помощь в очаге поражения:

- ♦ использование средств защиты органов дыхания;
- ♦ при явлениях раздражения дыхательных путей введение в подмасочное пространство вскрытой ампулы с фицилином или противодымной смесью;
- ♦ вынос пораженных из зараженной зоны.

Помощь вне очага поражения:

- ♦ промывание глаз водой или 2% раствором соды;
- ♦ обеспечение максимального физического и эмоционального покоя, комфортных температурных условий, приведение пострадавших в положение сидя или полусидя.

Вне зависимости от состояния пораженных медицинское наблюдение проводится в течение суток с целью своевременного обнаружения признаков начинающегося отека легких. В этот период ограничивается потребление воды; прием пищи и курение запрещаются. Для профилактики развития отека легких внутривенно вводят 100–200 мг преднизолона (10–15 мг дексаметазона) или 50 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты (при поражении диоксидом азота и парами азотной кислоты).

Медицинская помощь *в скрытый период отека легких* проводится при наличии ранних признаков развития отека (опущение нижних границ легких, уменьшение подвижности краев легких, появление тимпанического оттенка перкуторного звука) и включает:

- ♦ внутривенную инфузию α -метилпреднизолона в суточной дозе до 1000 мг, распределенной на 5–6 введений;
- ♦ внутривенное введение 50 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты (при нитроксидных отеках);
- ♦ кровопускание в объеме 250–300 мл (проводится только в начальный период);
- ♦ внутривенное введение каждые 2 ч в течение суток 1000–1500 ЕД гепарина;
- ♦ введение с профилактической целью антибактериальных средств.

Ингаляция увлажненного кислорода (35–40%) допустима только при явных признаках гипоксии.

При отравлении газообразным хлором ингаляции кислорода в ранние сроки противопоказаны.

Медицинская помощь *в период развившегося отека легких* направлена на обеспечение адекватной проходимости дыхательных путей и уменьшение гипоксии, снижение трансудации отечной жидкости, снижение пенообразования, коррекцию нарушений сердечно-сосудистой системы, улучшение микроциркуляции, предупреждение развития тромбоэмболии и инфекционных осложнений.

В период отека легких нельзя:

- ♦ применять адреналин для повышения артериального давления;
- ♦ вводить глюконат (хлорид) кальция;
- ♦ вводить наркотические анальгетики (морфин, промедол);
- ♦ проводить кровопускание.

Ингаляционные поражения дымом при пожарах характеризуются разнообразием воздействующих факторов — высокая температура вдыхаемого воздуха, низкое содержание кислорода, частицы дыма, токсичные химические вещества. Начальная симптоматика поражений обусловлена, в первую очередь, развитием гипоксии гипоксического и гемического типа, однако спустя 6–24 ч у части пострадавших могут развиваться признаки респираторного дистресс-синдрома взрослых. Причем наличие или отсутствие ожогов кожи, верхних дыхательных путей могут не соответствовать степени повреждения ткани легкого. Все это требует динамического наблюдения за больными такого профиля, по крайней мере, в течение 1–2 сут и проведения интенсивных профилактических и лечебных мероприятий при обнаружении признаков поражения дыхательной системы.

ПРОДУКТЫ ГОРЕНИЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Цитотоксическим (по С. А. Куценко, 2004) называется повреждающее действие веществ на организм путем формирования глубоких структурных и функциональных изменений в клетках, приводящих к их гибели. В основе такого действия лежит прямое или опосредованное иными механизмами поражение внутриклеточных структур, сопровождающееся грубыми нарушениями генетического аппарата клеток и клеточных мембран, процессов синтеза белка и других видов пластического обмена.

Цитотоксиканты — вещества, токсическое действие которых обусловлено первичным повреждением структурных элементов клетки (мембран, генома, аппарата синтеза белка, пластического обмена), что является основным в вызываемом ими токсическом процессе. Уже первые признаки даже самых легких клинических форм отравления ими сопровождаются повреждением клеток.

Общим в действии токсикантов этой группы на организм является:

- ♦ медленное, постепенное развитие интоксикации (продолжительный скрытый период, постепенное развитие токсического процесса);
- ♦ универсальность повреждающего действия, когда практически в токсический процесс вовлечены все органы и системы;
- ♦ основные формы вызываемых в органах и тканях нарушений — воспалительно-некротические изменения, угнетение процессов клеточного деления, глубокие функциональные расстройства внутренних органов.

Вместе с тем поражения различными токсикантами имеют и свою специфику, обусловленную особенностями основного механизма их токсического действия.

В соответствии с особенностями механизма действия цитотоксиканты подразделяют на основные группы:

1. Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления.
 - 1.1. Образующие аддукты нуклеиновых кислот.
 - 1.2. Необразующие аддукты нуклеиновых кислот.
2. Тиоловые яды.
3. Токсичные модификаторы пластического обмена.

Среди продуктов горения различных материалов в условиях пожаров наиболее ярко представляют группу цитотоксикантов диоксины и диоксиноподобные вещества, общая характеристика которых и условия появления в составе пожарных газов представлены в главе 1.

5.1. ТОКСИКОЛОГИЯ ДИОКСИНОВ

5.1.1. Физико-химические свойства, токсичность

Диоксины относятся по химической структуре к полигалогенированным ароматическим углеводородам. Они обладают наибольшей биологической активностью в этом классе соединений, высокой токсичностью, стойкостью в окружающей среде, способностью к длительной материальной кумуляции, характерным своеобразием клинических проявлений интоксикации.

Токсикологические характеристики диоксинов и диоксиноподобных соединений зависят от положения атомов хлора в молекуле. Особенно токсичны вещества, содержащие галогены в тех же местах, что и в молекуле 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*пара*-диоксина (ТХДД) — самого токсичного из диоксинов. Он более ядовит, чем известные кураре, стрихнин, и сопоставим по отдельным характеристикам с токсикантами, используемыми в качестве химического оружия. Семейство диоксинов очень обширное, токсичность их различна, и человек, сталкиваясь с ними, подвергается воздействию их смесей. Токсичность смесей оценивается по особым системам, где каждому соединению присваивается коэффициент токсичности относительно 2,3,7,8-ТХДД, и общая токсичность смеси выражается в эквивалентном количестве этого соединения (так называемый «диоксиновый эквивалент»).

Однако реальное воздействие диоксинов на человека и окружающую среду не адекватно их острой токсичности. Данные последних лет показали, что основная опасность диоксинов заключается не столько в острой токсичности, сколько в кумулятивности действия и отдаленных последствиях хронического отравления в малых дозах.

При оценке токсичности 2,3,7,8-ТХДД выявлены значительные межвидовые отличия (табл. 31).

Таблица 31

Токсичность диоксина для разных видов животных при внутрибрюшинном введении

Вид животного	ЛД ₅₀ , мкг/кг
Морская свинка	0,6–2,5
Крыса	22–45
Обезьяна	Менее 70
Кролик	115–275
Мышь	114–280
Собака	Менее 300
Лягушка-бык	Менее 500
Хомяк	5000

По существующим оценкам токсичность ТХДД для человека сопоставима с таковой для приматов. Расчетные однократные для человека LD₅₀ = 50 мкг/кг; ED₅₀ = 0,1 мкг/кг; допустимое суточное потребление диоксинов (в I-ТЕQ): в России — 10 нг/(кг · сут); ВОЗ — 2–6 пг/(кг · сут); США — 0,1 пг/(кг · сут).

По степени токсичности полигалогенизированные ароматические углеводороды можно выстроить в следующий ряд: дибензо-*para*-диоксины > дибензофураны > бифенилы > нафталины.

Характерна большая отсроченность токсических эффектов диоксина. Гибель после введения яда в летальных дозах даже у грызунов развивается спустя 3 и более недель. У крупных животных этот показатель еще больше.

После поступления в кровь ТХДД и другие диоксины, как типичные неэлектролиты, распределяются во всех органах и тканях. Значительная часть токсикантов кумулируется в богатых липидами тканях и прежде всего в жировой. Для диоксинов характерны выраженная способность к материальной кумуляции, очень замедленная элиминация. Период полувыведения ТХДД

из организма человека составляет от 5,8 до 32,5 лет, в среднем — 7,1 года; у крыс — 30 дней; у морских свинок — 30–94; у обезьян — 455 дней. Особенностью токсикокинетики является наличие феномена энтерогепатической рециркуляции.

Вещество медленно метаболизирует в организме, в основном в печени и почках, при участии цитохром Р-450-зависимых оксидаз. 2,3,7,8-ТХДД не только сам разрушается при участии оксидаз смешанной функции, но и существенно активизирует метаболизм других ксенобиотиков. Диоксин — один из самых мощных индукторов микросомальных ферментов. С этим свойством вещества связывают механизм его токсического действия на организм.

5.1.2. Механизм токсического действия

Первые представления о наличии специфических рецепторов для диоксина появились еще в середине 70-х годов XX века. Предполагалось, что места связывания яда, локализованные в цитозоле клеток, сходны или идентичны рецепторам стероидов, тиреоидных гормонов и ретиноевой кислоты. В дальнейшем удалось выделить мРНК, кодирующую синтез диоксинового рецептора (Ah-рецептор; Ah — *aromatic hydrocarbon*). Иногда Ah-рецептор называют рецептором ароматических углеводородов. С помощью метода клонирования установлена аминокислотная последовательность рассматриваемого белка. Оказалось, что Ah-рецептор значительно отличается от гормональных рецепторов, но их активные зоны достаточно сходны. По-видимому, Ah-рецептор способен к взаимодействию не только с 2,3,7,8-ТХДД и другими дибензо-*пара*-диоксинами, но и с дибензофуранами.

Ah-рецептор, не связанный с диоксином, в цитозоле объединен с двумя белковыми молекулами (так называемый белок «теплового шока»). Молекулярная масса субъединицы, связывающей диоксин, близка к 90 кДа, а общая масса комплекса — около 270 кДа. Установлено, что молекулярная масса диоксин-связывающей субъединицы имеет значительные межвидовые различия. Это позволяет считать данный факт одной из причин неодинаковой чувствительности к яду животных различных видов.

Диоксин взаимодействует с комплексом «Ah-рецептор — молекулы белка теплового шока». После связывания токсиканта с

активной зоной рецептора от комплекса отщепляются 2 молекулы белка «теплового шока» и присоединяется молекула транспортного белка. Этот белок носит название «Ah-реceptor nuclear translocator protein» (Arnt). Без участия этого протеина невозможно проникновение (транслокация) всего активированного комплекса в ядро. В последнее время была выявлена четкая корреляция между токсичностью и сродством диоксинов к Ah-рецептору. В ядре комплекс диоксина с белками связывается со специфическими участками ДНК (Ah-локус) и вызывает экспрессию генов. Как результат, возникают многочисленные нарушения биохимических процессов:

- модуляция активности ферментов I и II фазы биотрансформации ксенобиотиков;
- изменение скорости обмена структурных белков;
- нарушение обмена биологически активных веществ (гормонов, нейротрансмиттеров, витаминов и т. д.);
- ускорение метаболической активации канцерогенов (важной причиной этого явления может быть индукция цитохрома P-448, эпоксидирующего многие органические соединения);
- ускорение цитотоксических процессов;
- подавление гликогенолиза;
- модуляция активности многих ферментативных систем;
- изменение митотической активности клеток;
- дисрегуляторные эффекты на уровне целой клетки;
- изменение скорости процессов окислительного фосфорилирования;
- иммунотоксические эффекты.

По данным R. Malinverni (1987), супрессия лимфоидной ткани в виде дефекта клеточного и гуморального иммунитета повышает чувствительность организма как к внутриклеточным микроорганизмам, так и к инфекциям, вызванным инкапсулированными внеклеточными микроорганизмами. Необычайно высокая восприимчивость к инфекциям рассматривается в настоящее время как одно из основных проявлений вторичного, в том числе химического, иммунодефицита, что выражается в повышенной частоте инфекционных заболеваний, их необычной тяжести, продолжительности, нередко осложненном течении.

Важным элементом патогенеза интоксикаций диоксином считается усиление процессов перекисного окисления липидов. Усиление окислительного повреждения биомембран опосредовано как самим диоксином (после предварительного эпоксицирования), так и вследствие нарушения биохимических и ферментативных процессов, индуцированных влиянием яда на геном. По-видимому, определенную роль может играть и дисфункция антиоксидантных систем, развивающаяся в процессе интоксикации 2,3,7,8-ТХДД.

Токсическое действие полигалогенированных ароматических углеводов в настоящее время во многом связывают с их чрезвычайно высокой активностью в качестве индукторов ферментов гладкого эндоплазматического ретикулаума печени, почек, легких, кожи и других органов. ТХДД является самым сильным из известных индукторов монооксигеназ. Его эффективная доза составляет 1 мкг/кг массы (в подавляющем большинстве случаев другие ксенобиотики проявляют свойства индукторов данной группы энзимов действуя в значительно больших дозах — более 10 мг/кг) [Куценко С. А., 2004]. Индукция активности предполагает синтез дополнительного количества того или иного энзима (белка) в органах и тканях *de novo*. При этом феномен индукции диоксинами реализуется на уровне транскрипции генетической информации клетки.

Поскольку диоксин и диоксиноподобные вещества длительное время сохраняются в организме, наблюдается стойкая индукция микросомальных энзимов. При этом существенно изменяется не только скорость, но и характер биопревращений разнообразных чужеродных веществ и целого ряда эндогенных (прежде всего, липофильных) биологически активных веществ, метаболизируемых при участии этой группы энзимов. В частности, существенно модифицируется метаболизм стероидов, порфиринов и каротиноидов, к числу которых относятся многие гормоны, витамины, коферменты и структурные элементы клеток. Следствием этого может быть выраженное нарушение обмена веществ.

Стойкая активация диоксином биопревращения некоторых ксенобиотиков, поступающих в организм с водой, продовольствием, вдыхаемым воздухом, может приводить к усиленному образованию реактивных промежуточных метаболитов и вторичному поражению ими различных органов и тканей. Оба эффекта

в сочетании проявляются клинической картиной вялотекущего токсического процесса [Куценко С. А., 2004].

Под действием диоксинов в пораженных организмах происходят несколько параллельных процессов — не только разрушение низкомолекулярных гормонов, витаминов, лекарств, метаболитов, но и биоактивация предшественников мутагенов, канцерогенов, нейротоксических ядов. Существует мнение, что вызываемые диоксином трансформации способны влиять на токсичность природных и синтетических соединений.

Несколько отличные от описанных выше суждения о механизме токсического действия и становлении токсического процесса при воздействии диоксинов представлены в работах А. В. Епифанцева (2004, 2006). Разработанная им общая теория патогенеза интоксикации человека диоксинами получила название «теория биологического усиления первичного действия диоксинов, или гиперпластическая теория». Суть ее заключается в том, что перманентное присутствие диоксинов (в различных концентрациях) во всех органах, тканях и клетках организма формирует состояние длительного функционального напряжения системы детоксикации липофильных ксенобиотиков, изменяет клеточный и тканевой гомеостаз, нарушает равновесие функционирования различных систем, формирует вторичные нарушения гомеостаза, приводит к исчерпанию резервных возможностей организма и развитию всего комплекса проявлений интоксикации.

Основные положения «гиперпластической теории» сводятся к следующему.

1. При интоксикации человека диоксинами происходит подчинение всех функций организма функции детоксикации липофильных ксенобиотиков, жизненно важной в условиях отравления и гомеостатически направленной. Микроколичества инертных диоксиноподобных соединений запускают каскад разнообразных цепных реакций, который закономерно определяет возникновение серьезных нарушений жизнедеятельности организма и даже его гибель. Такой ход событий назван «биологическим усилением первичного действия диоксинов».

2. Уникальные физико-химические свойства диоксина определяют: распределение этого неэлектролита по всем клеткам, тканям и органам; практическую невозможность элиминации

ксенобиотика из организма человека; выраженную способность к материальной кумуляции.

3. Пусковым биохимическим механизмом интоксикации является высокоспецифическое связывание ТХДД с AhR-рецептором и активация системы AhR во всех имеющих рецептор клетках организма человека, а также ряд AhR-независимых механизмов.

4. Система AhR, обнаруженная в клетках многих тканей у всех исследованных видов животных и человека, является неотъемлемой составляющей общей системы детоксикации липофильных соединений и представляет собой естественный, эволюционно обусловленный молекулярный механизм регуляции активности системы детоксикации липофильных ксенобиотиков.

5. Практическая невозможность элиминации диоксинов формирует состояние длительного функционального напряжения жизненно важной в условиях отравления системы — системы детоксикации липофильных ксенобиотиков; при длительной функциональной нагрузке микросомальных ферментов и недостаточности включения всех структур, которыми располагает клетка, происходит увеличение их числа, т. е. гиперплазия.

6. Гиперплазия, возникающая при интоксикации диоксином и развивающаяся как по AhR-зависимым, так и по AhR-независимым механизмам, является центральным механизмом поддержания гомеостаза и в связи с неэффективностью элиминации диоксида последовательно охватывает все структурные уровни клетки, начиная с молекулярного и заканчивая возрастая числом клеток в результате их деления.

7. Гиперплазия характеризуется рядом особенностей. Во-первых, отравление диоксинами приводит к утрате наиболее важного свойства приспособительных реакций организма, а именно утрате лабильности и гибкости процессов гиперплазии структур, т. е. способности организма менять их интенсивность в зависимости от частоты и силы действия различных факторов окружающей и внутренней среды. Во-вторых, при интоксикации диоксинами возникает стойкая гиперплазия не индифферентных структур, а строго специфически ориентированных в своем действии на нейтрализацию физико-химических свойств именно диоксинов, которые в данном случае и индуцировали гиперплазию. Такими специфическими структурами являются внутриклеточные образования, обеспечивающие детоксикацию липофиль-

ных ксенобиотиков, и, прежде всего, система микросомальных ферментов. В-третьих, гиперпластические процессы, происходящие в организме при отравлении ТХДД в связи с неэффективностью элиминации этого ксенобиотика, последовательно охватывают все структурные уровни биосистемы. В-четвертых, формирующаяся при интоксикации диоксинами стойкая гиперплазия структур, обуславливающая перманентную приспособительную интенсификацию функции детоксикации липофильных ксенобиотиков, сопровождается резким притормаживанием других функций, т. е. автоматическим исключением из активной деятельности соответствующих этим функциям ультраструктур и переходом их в состояние покоя, что, в свою очередь, определяет возникновение их устойчивого функционального дефицита. В-пятых, широчайшие материальные возможности организма человека для развертывания гиперпластических процессов, огромные резервные мощности для воспроизведения все новых и новых структур определяют его способность в условиях постоянного присутствия микроколичеств диоксинов длительно поддерживать функциональное напряжение организма — не дни и месяцы, а годы и десятки лет.

8. Многократная интенсификация микросомального окисления липофильных ксенобиотиков обуславливает формирование дефицитных состояний эндогенных липофильных биологически активных веществ (гормонов, витаминов и пр.), оксидативный стресс, повреждение биомембран и макромолекул, гибель клеток по механизму некроза или апоптоза, а также повышение риска возникновения неопластических процессов.

9. Выраженность развертывающихся гиперпластических процессов и возникающих нарушений пропорциональна концентрациям диоксина в клетках, тканях, органах, которые, в свою очередь, пропорциональны количеству поступившего в организм яда.

10. Гиперпластические процессы, связанные с репликацией ДНК, ускоряют наступление репликативного клеточного старения, которое лежит в основе истощения гиперпластических возможностей организма и ускорения его биологического старения.

11. Нарушения субстратного и энергетического обеспечения, преобладание катаболических процессов над анаболическими, сосудистая патология, иммунодефицит обуславливают неэффек-

тивность естественных процессов репарации возникающих повреждений.

12. Хроническое течение интоксикации диоксинами обуславливает постепенное истощение способности организма человека воспроизводить все новые и новые структуры и приводит, в итоге, к состоянию декомпенсации.

13. При тяжелых отравлениях диоксин оказывает радиомиметическое действие на организм. Развитие радиомиметического синдрома является главной причиной смерти при отравлениях высокими дозами диоксинов.

14. Широкий спектр стохастических и нестохастических эффектов, возникающих во всех органах и системах организма и формирующихся по индивидуальному механизму *locus minores resistentia*, а также феномен «ускоренного старения» закономерно определяют сокращение продолжительности жизни человека.

5.1.3. Проявления интоксикации

Л. А. Федоров (1993) систематизировал признаки поражения диоксином следующим образом:

- ♦ *кожные эффекты*: хлоракне, гиперкератоз, гиперпигментация, гирсутизм, эластоз;
- ♦ *системные эффекты*: слабовыраженный фиброз печени, повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, потеря аппетита, потеря массы тела, нарушения пищеварения (непереносимость алкоголя, жирной пищи, тошнота, рвота, метеоризм, диарея), боли в мышцах, суставах, слабость в нижних конечностях, увеличение лимфатических узлов, нарушения со стороны сердечно-сосудистой, выделительной системы, дыхательных путей, поджелудочной железы;
- ♦ *неврологические эффекты*: половая дисфункция (отсутствие либидо, импотенция), головная боль, неврастения, расстройства зрения, изменения вкуса, обоняния, слуха;
- ♦ *эффекты в отношении психической сферы*: расстройства сна, депрессия, потеря активности, нехарактерные приступы гнева.

Клиническая картина интоксикации диоксином и ДПС обычно развивается после латентного периода, в основном длящегося 2–3 нед. По его окончании степень выраженности тех или иных

симптомов определяется, прежде всего, индивидуальными особенностями организма и продолжительностью действия яда. При *легкой степени* отравления могут появиться головная боль, головокружение, тошнота и рвота, боли в животе и диарея, конъюнктивит, кашель. Однако наиболее характерный и специфический признак (наблюдаемый в 80—85% случаев) — развитие угревидной сыпи (хлоракне). Нередко это единственный эквивалент токсического воздействия диоксином. Вначале на коже лица с нижней наружной стороны глаз, а также на непокрытой волосами коже за ушами появляются мелкая сыпь и зуд. Затем волосяные фолликулы расширяются, их содержимое окисляется и темнеет. Кожа носа и подбородка чаще остается интактной. Появление хлоракне на коже щек, лба, шее, гениталиях, плечах, груди, спине свидетельствует о тяжелом случае интоксикации.

Развитию хлоракне предшествуют отек и эритема кожи. Высыпания сопровождаются зудом. Часто хлоракне осложняется пиодермией и абсцедированием. Процесс обратного развития длится от нескольких месяцев до нескольких лет, нередко оставляя после себя келоидные рубцы и гиперкератоз.

Диагностическим признаком служат также данные лабораторных анализов: повышение уровня кислой фосфатазы в сыворотке крови, повышение активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы; повышение уровня дельта-аминолевулиновой кислоты в моче. Прогноз обычно благоприятный.

При *средней степени* тяжести отравления описанные симптомы более выражены: усиливается проявление общей интоксикации, отмечаются токсические невриты и полиневриты. Появляются анорексия, боли в области печени, раздражительность, утомляемость, бессонница. Характерны тяжелые конъюнктивиты, блефарит, мейбомит. Хлоракне распространяется шире и завершается образованием глубоких рубцов или червеобразной атрофодермией. Течение патологических процессов может затянуться на несколько лет, но при активном синдромном лечении прогноз относительно благоприятный.

В клинике смертельного поражения вначале преобладают симптомы общей интоксикации (истощение, анорексия, общее угнетение, адинамия, эозинопения, лимфопения, лейкоцитоз с нейтрофилезом). Позднее присоединяются симптомы органоспецифической патологии: поражение печени, тканей иммунокомпетентных систем, проявления панцитопенического синдрома

и др. Характерным признаком интоксикации являются отеки. Жидкость накапливается в подкожной клетчатке сначала вокруг глаз, затем отеки распространяются на лицо, шею, туловище. Характерны тяжелейшие терминальные отеки в основном подкожной локализации, однако жидкость обнаруживается также в грудной, брюшной полостях, полости перикарда. Иногда наблюдается умеренный отек легких. При тяжелой степени заболевания наблюдаются тяжелые формы поражения кожи. Развивается поздняя кожная порфирия, сопровождающаяся повышением чувствительности к солнечному излучению, ранимостью кожных покровов, эритематозными и буллезными высыпаниями на открытых участках тела (по типу фотодермита) и гиперпигментацией кожи. Отмечаются слабость, боли в суставах и мышцах нижних конечностей с нарушением их чувствительности. Токсические гепатиты осложняются присоединением панкреатита. Вполне вероятны острая почечная и печеночно-почечная недостаточность. При исследовании крови отмечается анемия и панцитопения. Прогноз неблагоприятный. Летальный исход наступает через 2—4 нед после отравления.

При несмертельных острых поражениях токсический процесс растягивается на многие месяцы, а иногда и годы.

Проявления интоксикации характеризуются нарушением обмена веществ, патологическими изменениями эндо- и эктодермальных тканей (поражение эпителия желудочно-кишечного тракта и печени, кожи и придатков кожи), атрофией лимфоидной ткани, нарушениями функций нервной системы и эндокринных желез (щитовидной, поджелудочной, половых желез).

Таким образом, на основе клинических и экспериментальных данных можно систематизировать эффекты действия диоксина следующим образом: эмбриотоксические и тератогенные эффекты; иммунотоксические эффекты; патологические изменения эпителиальных и эктодермальных тканей (чешуйчатая метаплазия кератиноцитов, трансформация клеток сальных желез с формированием «хлоракне», гипоплазия и деформация ногтей, кариозный процесс в зубах; поражение эпителия желудочно-кишечного тракта); гепатотоксическое действие (ферментопатия, гепатопорфирия, нарушение обмена жирорастворимых витаминов); геморрагические проявления; эндокринно-токсические эффекты (плюригландулярные изменения — нарушения функции щитовидной, поджелудочной желез, антиэстрогенные и антиан-

дрогенные эффекты); нейротропное (нейротоксическое) действие; достоверная канцерогенная активность.

Токсикологическая агрессия диоксина в отношении эндокринной системы во многом объясняется молекулярным сходством ТХДД и стероидных гормонов, что позволяет ему вмешиваться в функционирование системы внутриклеточной сигнализации, осуществляемое этими гормонами. В соответствии с этим ТХДД вызывает преждевременное старение и ускоряет приближение запрограммированной гибели клеток эндокринных желез.

Снижая функциональную активность системы иммунной защиты, вмешиваясь в процессы деления и специализации клеток, диоксины провоцируют развитие онкологических заболеваний. В эксперименте ежедневное поступление ТХДД с пищей в дозе 0,1 мкг/кг в течение 2 лет способствовало увеличению частоты возникновения гепатоцеллюлярных и чешуйчатоклеточных карцином легких (Kociba R. J. et al., 1978; цит. по В. В. Милошу, 2005); ежедневная доза ТХДД до 0,01 мкг/кг приводила к развитию в печени специфических узелков (предраковое состояние), а в легких возникали очаги гиперплазии альвеолярных клеток.

Еще в конце 1970-х годов было обнаружено, что у сельскохозяйственных рабочих, подвергшихся воздействию хлорфенолов и феноксигербицидов, содержащих диоксины, риск заболевания саркомой мягких тканей увеличивался в 6 раз. Несколько позже появились многочисленные сообщения о случаях сарком у рабочих, участвовавших в производстве галогенизированных производных феноксисукусной кислоты и соответствующих гербицидов и подвергшихся воздействию диоксина. Кроме того, неоднократно сообщалось о статистически значимом увеличении у людей этой группы частоты злокачественных новообразований различных органов и тканей. В настоящее время считается доказанным, что диоксины являются прямыми канцерогенами для человека. В результате, на основании полученных данных, диоксины и диоксиноподобные вещества были отнесены к веществам I группы опасности из-за канцерогенности.

5.1.4. Принципы профилактики и лечения отравлений

Ослабление влияния диоксинов достигается всеобщим внедрением «бездиоксиновых» технологий, начиная с 1970-х годов. Это требует больших капиталовложений, поэтому важен четко

отлаженный механизм санитарно-гигиенической регламентации производства и состояния окружающей среды.

Как отмечалось ранее, 2,3,7,8-ТХДД отличается необычайной стойкостью. Это затрудняет проведение дегазационных мероприятий в зонах химического заражения. В некоторых случаях радикального результата достигают за счет демонтажа и захоронения технологического оборудования.

В аварийных ситуациях, связанных с выбросом диоксинов, необходимо выполнение системы мер по охране труда личного состава спасательных и иных формирований. Руководители противоаварийных работ на объектах, являющихся источниками загрязнения окружающей среды диоксинами и диоксиноподобными соединениями, должны учитывать физико-химические и токсические свойства веществ этой группы, возможность токсического пылегазовыделения в зоне дыхания работающих, предполагаемые уровни загрязнения воздуха рабочей зоны и поверхностей диоксинами и диоксиноподобными соединениями, обеспечение правильной эксплуатации индивидуальных средств защиты.

Со всеми работниками, участвующими в ликвидации последствий аварии с выбросом диоксина и диоксиноподобных соединений, проводится специальный инструктаж, в ходе которого разъясняются особенности действия этих веществ, правила подбора и использования средств индивидуальной защиты. Всем членам аварийных бригад выдают два комплекта нательного хлопчатобумажного белья с носками, трикотажные перчатки (вкладыши), хлопчатобумажные куртки и брюки (комбинезон), костюмы из поливинилхлоридного пластика. Для защиты органов дыхания могут быть использованы любые противогазы с аэрозольным фильтром.

При выборе марки изолирующих костюмов следует ориентироваться на их технические характеристики. Костюмы из пластика рецептур «80/277» и «80/193» отличаются морозостойкостью соответственно до -15 и -25°C . Изделия из пластика рецептуры «80 АМ» армированы капроновой сеткой. Одежда из этих материалов проста по конструкции, имеет минимальное количество швов, удобна в работе. В пневмокостюмах типа ЛГ предусмотрена подача чистого воздуха. Эти костюмы можно дегазировать не снимая с работника.

Комплект «КЗП-1» (куртка, брюки, плащ-халат) на основе пленочных материалов предназначен для защиты при температуре от -20 до 50° С. Этот комплект надевают поверх основной одежды. Стирка хлопчатобумажных изделий осуществляется в мыльном растворе с применением поверхностно-активных веществ. Средства индивидуальной защиты из пластика по окончании рабочей смены подлежат очистке путем орошения и протирания 5% раствором пищевой соды, тщательному ополаскиванию проточной водой и высушиванию.

Поскольку клиника острого поражения ДПС развивается крайне медленно, факт воздействия, как правило, остается незамеченным. Основная задача медицинской службы в случае появления признаков поражения у отдельных лиц сводится к организации тщательного наблюдения за состоянием здоровья того или иного контингента, выявлению пораженных с признаками заболевания и их своевременной госпитализации.

Специфические антагонисты (антидоты) токсического действия полигалогенированных ароматических углеводов отсутствуют.

При попадании препаратов, содержащих диоксин, на кожу необходимо удалить их при помощи марлевого тампона, не втирая, а затем обработать участок кожи проточной водой в течение 15 мин, многократно промыть глаза и закапать в них несколько капель 2% раствора адреналина в новокаине.

Про попадании диоксина в желудок следует вызвать рвоту, по возможности немедленно промыть желудок большим (10–15 л) количеством воды, дать активированный уголь и затем солевое слабительное. Пострадавшего удаляют из зоны поражения, проводят полную санитарную обработку со сменой белья, обуви и одежды.

Лечение проводится с помощью симптоматических и некоторых патогенетических средств с учетом ведущих симптомокомплексов в специализированных лечебных учреждениях.

ПРОБЛЕМЫ КОМБИНИРОВАННЫХ И СОЧЕТАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ НА ПОЖАРАХ

На пожарах человек испытывает на себе одновременное воздействие множества весьма вредных факторов, из которых основными являются термический, механический, химический и, без сомнения, фактор огромного психологического напряжения. Следовательно, поражения людей в этих условиях могут считаться типичными примерами комбинированной травмы, где в каждый данный момент превалирует та или иная причина со свойственной именно ей динамикой становления патологического состояния. Особенности сочетанного воздействия высокой температуры, химической составляющей дымов, недостатка кислорода во вдыхаемом воздухе рассмотрены в главе 1. Следует учесть, что летучие продукты горения различных материалов представляют смесь многих, порою очень токсичных и опасных, компонентов, обладающих разным характером токсического действия на организм. Этот факт без сомнения затрудняет диагностику и резко усложняет тактику оказания помощи пострадавшим.

Проблема комбинированного действия токсичных веществ становится одной из центральных проблем токсикологии. Долгое время совместное действие сразу нескольких химических соединений в большей мере считалось областью изучения промышленной токсикологии. Еще в 1929 году Н. С. Правдин отмечал, что производственная среда представляет собой комплекс факторов и поэтому необходимо изучение комбинированного действия ядов. На самом деле в различных условиях современного промышленного и сельскохозяйственного производства человек подвергается воздействию сложного комплекса неблагоприятных факторов. В последние десятилетия значительно возросла вероятность ситуаций, в которых на людей действует комплекс различных химических веществ, а часто в комбинации с вредными факторами нехимической природы. Это связано с участвовавшими случаями крупных химических аварий мирного

времени, пожаров с суммарным влиянием токсичных продуктов термодеструкции полимерных материалов, а также с увеличением частоты природных катаклизмов и техногенных катастроф.

В реальных условиях биологические системы, как правило, подвергаются воздействию более чем одного вещества [Куценко С. А., 2004]. При этом большинство соединений (действуя в достаточной дозе) изменяют состояние организма так, что последующий контакт с другими ксенобиотиками приводит к формированию эффектов, качественно и количественно отличающихся от вызываемых ими у интактных организмов.

Несмотря на солидный научный возраст проблемы в целом, многие понятия и термины, обозначающие различные стороны комбинированного действия химических агентов, до сих пор не имеют однозначного толкования. Еще в 1938 году в одном из первых руководств по промышленной токсикологии Н. В. Лазарев писал: «Мало знать, какие яды и в каком количестве содержатся в воздухе, нужно знать еще и как они будут действовать при совместном присутствии».

Для обозначения всех форм эффектов, развивающихся при совместном действии химических веществ независимо от их строения и вида подвергающейся воздействию биологической системы, используют термин «коергизм». Проявления коергизма возможно как вследствие одномоментного (комбинация), так и последовательного (сукцессия) действия веществ на организм.

Таким образом, комбинационный эффект при действии нескольких химических агентов должен рассматриваться прежде всего в двух аспектах: одновременное и последовательное воздействие веществ (последнее в довольно широком временном интервале). По характеру процесса совместное действие веществ может быть острым и хроническим.

Существует большое количество терминов для обозначения разных вариантов комбинированного эффекта. Порою одни и те же термины имеют в токсикологической литературе диаметрально противоположные толкования. Вопросы терминологии в историческом аспекте подробно изложены в книгах А. А. Голубева и соавт. (1973) «Количественная токсикология» и В. В. Кустова и соавт. (1975) «Комбинированное действие промышленных ядов».

Исторически первыми терминами были: «синергизм» — однонаправленное действие компонентов смеси, и «антагонизм» —

противоположное по направленности действие (эффект комбинации ниже эффекта, вызываемого одним из компонентов). Но однонаправленность в действии веществ может быть двоякого характера: простое сложение, т. е. суммирование эффектов (аддитивность действия), и синергизм, т. е. сверхаддитивное действие, когда эффект комбинации больше простого суммирования. Последний вид взаимодействия, по предложению Burgi, с 1931 года получил название «*потенцирование*» и так закрепился в токсикологической и фармакологической литературе.

В фармакологии и токсикологии взаимодействие веществ в смесях называют *кооперативным взаимодействием*. При этом один из видов взаимодействия, когда одно из веществ само по себе не оказывает на организм никакого действия, но значительно усиливает эффект другого компонента смеси, называют *потенцированием (сенситизацией, или сенсibiliзацией)*. При других сочетаниях возможно такое явление, как «волнообразный синергизм» — *синергоантагонизм*: уменьшение содержания одного из компонентов смеси ведет к ослаблению ее действия, но затем происходит усиление эффекта и лишь после этого вновь ослабление (в основе лежит феномен «возвращение действия яда»). Специальная форма антагонизма веществ называется *десенситизацией*, когда один из компонентов системы, не обладая активностью, уменьшает действие другого (других) агентов смеси. В специальных исследованиях оговариваются многочисленные варианты как синергизма, так и антагонизма компонентов при комбинированном действии токсикантов.

В токсикологии предпочтительно использовать для обозначения и оценки комбинированного действия систему вариантов совместного действия, предложенную Ball (1959). В ней автор рассматривает три варианта комбинационных эффектов:

- ♦ Однородное совместное действие, когда компоненты действуют на одни и те же системы рецепторов, и один компонент может быть заменен другим без изменения токсичности смеси.
- ♦ Независимое совместное действие предполагает, что компоненты смеси действуют на разные биохимические системы и получаемые эффекты не связаны друг с другом.
- ♦ Синергическое или антагонистическое совместное действие — очень сложный пример взаимодействия ядов и организма, иногда комбинационный эффект не обусловлен

активностью каждого компонента системы, а зависит от особенностей механизма взаимодействия организма и изучаемых ядов.

Во избежание путаницы, из-за многоаспектности толкований для выявления количественных особенностей комбинационных эффектов применяют в основном только один термин — «аддитивность». И тогда возможны два варианта взаимодействия организма и смеси химических веществ — «больше» или «меньше» аддитивного. Итак, если комбинационный эффект равен сумме эффектов изолированных веществ, то его следует считать аддитивным. Если действие смеси веществ слабее, чем должно быть при суммации эффектов, то такой эффект обозначают как «менее чем аддитивный» или «менее аддитивного». В случаях, когда действие смеси сильнее ожидаемого на основе принципа аддитивности, эффект называют «более чем аддитивный» или «более аддитивного».

Считается, что эти три термина учитывают суммирование (аддитивное действие), потенцирование, сенсibilизацию (более чем аддитивное), антагонизм, «независимое» действие (менее чем аддитивное).

Большинство ксенобиотиков проявляют себя в комбинации по-разному, давая фактически все перечисленные варианты комбинационного эффекта. Суммирование эффектов более характерно для близких по токсикодинамике веществ. Для веществ, имеющих разные точки приложения действия, эффекты прямого суммирования встречаются значительно реже. Из этого положения В. В. Кустов и соавт. пришли к выводу, что эффект суммации более характерен для веществ с патогенетически близкими механизмами токсического действия. Если это так, то появляется возможность теоретически предсказать по качественной характеристике комбинационных эффектов основные черты токсического действия неизвестных в этом отношении ксенобиотиков по участникам комбинации с заведомо известным механизмом действия.

Между действующими на организм одновременно токсикантами может наблюдаться физико-химическое, химическое, токсикокинетическое и токсикодинамическое взаимодействие. Первые два вида могут происходить как в организме, так и вне его, другие же два реализуются только при участии различных функциональных систем организма. В связи с этим объяснение

колебаний токсичности смеси различных веществ основывается на следующих процессах: изменение условий адсорбции и взаимодействия с рецепторами токсичности; изменение биотрансформации; изменение путей и способов экскреции. Иными словами, предсказывать характер комбинированного действия ядов рекомендуется с позиций химических, физических и физиологических представлений.

Химическое взаимодействие химикантов при нахождении смеси веществ в атмосфере может привести к образованию новых соединений, разных как по степени, так и характеру токсичности. Например, сильные кислоты вместе с аэрозолем щелочей образуют малотоксичные соли. Диоксид азота с ненасыщенными углеводородами может образовывать раздражающие токсичные газы и др. Кстати, взаимодействие оксидов азота с углеводородами лежит в основе образования смога. Путем фотохимических превращений выхлопных газов, промышленных выбросов, продуктов горения различных материалов во время пожаров в атмосфере могут появиться весьма токсичные соединения (формальдегид, озон, перекисные соединения и др.).

Помимо химического взаимодействия для проявления токсичности смеси веществ имеет значение физико-химическое взаимодействие между ее компонентами. В частности, вероятность сорбции на частицах аэрозоля различных химических агентов, находящихся в газообразном состоянии, может способствовать более глубокому их проникновению в дыхательные пути. В то же время возможны и обратные соотношения — сорбция химических соединений частицами аэрозоля, наоборот, задерживает их проникновение глубоко в органы дыхания, тем самым ослабляя токсичность вредных газов.

В связи с этим в 1962 году Л. А. Тиунов и Н. В. Саватеев сформулировали положение о том, что токсичность газоаэрозольных комплексов подчиняется своеобразному правилу: если аэрозоль проникает в дыхательные пути глубже, чем второй компонент смеси, то вероятно усиление токсичности; обратное соотношение приводит к ослаблению токсического действия. Если же оба компонента проникают в дыхательные пути одинаково по скорости и глубине, то это не отражается на исходной токсичности [Кустов В. В. и др., 1975].

Для проявления токсичности комплекса газ-аэрозоль большое значение имеет природа аэрозоля. Например, присутствие

физиологически активных аэрозолей усиливает токсичность газообразной составляющей комплекса и наоборот.

Существенное значение имеет и процентное содержание аэрозольного компонента в смеси: например, нарастание концентрации аэрозоля приводит к усилению биологического действия раздражающих газов.

Известен факт зависимости биологической активности газообразных токсикантов от степени дисперсности сопутствующего аэрозоля: чем меньше размеры частиц аэрозоля, тем отчетливее биологическая активность газов.

Изложенное свидетельствует о том, что не только глубина проникновения газоаэрозольного комплекса в дыхательные пути играет роль в конечном биологическом эффекте, но и скорость адсорбции и десорбции ядов с поверхности частиц. В то же время эти характеристики комбинации зависят как от природы аэрозоля, так и от свойств газа. В частности, адсорбция тем больше, чем меньше молекула газа. Капиллярная конденсация и хемосорбция, повышая энергию связи газа с частицами аэрозоля, ослабляют суммарный токсический эффект.

Многие из описанных закономерностей характерны как для двухкомпонентных композиций, так и для многокомпонентных (газ + пар + аэрозоль). Прежде всего, это касается безусловного влияния присутствия аэрозоля на токсическое действие смесей. В частности, это подтверждают результаты обследования состояния здоровья рабочих сажевых заводов [Печерский Г. Б., 1940; цит. по В. В. Кустов и др., 1975], которые выявили суммирование токсических эффектов в случае комбинированного действия оксида углерода и углеродистой сажи.

С другой стороны, газ тоже модифицирует токсическое действие газопароаэрозольных комбинаций. К примеру, адсорбированные на пылевых и аэрозольных частицах взрывные газы (CO , NO_2) способны к быстрой десорбции в легочной ткани и, следовательно, к инициации токсического процесса.

Однако труднее всего предвидеть результат комбинированного действия ядов с учетом особенностей их взаимодействия с организмом. Взаимодействуют вещества при попадании в организм на протяжении всей траектории их движения (на этапе всасывания, распределения, метаболических превращений, в местах взаимодействия с биомолекулами, на путях экскреции).

Большое влияние на результирующий характер эффектов при совместном действии химических соединений оказывает факт их взаимного влияния на метаболизм друг друга в организме. Таким образом, при прогнозировании характера комбинированного действия следует иметь в виду возможность активации или торможения превращений одним ядом другого, а это с учетом токсичности продуктов реакции позволяет предсказать в определенной мере возможность усиления или ослабления токсичности смеси из этих ядов.

Когда для предвидения токсического эффекта смесей веществ используются закономерности их токсикокинетических превращений, опираются на правило: токсические эффекты ядов, действующих сходно, в одном направлении, суммируются.

Если учитывать закономерности токсикодинамических процессов, то можно использовать такое положение — при взаимодействии ядов с одной и той же мишенью развивается эффект ослабления совместного действия. Типичный пример — действие оксида углерода и кислорода на гемоглобин.

Предполагалось, что потенцирование регистрируется в основном при острых воздействиях на уровне смертельных концентраций, но, судя по литературным данным, это положение тоже не может считаться абсолютным. В настоящее время считается, что при остром воздействии встречаются все три основных вида комбинационных эффектов.

Случаи, когда комбинационный эффект при остром воздействии оказывается более чем аддитивный, заслуживают особого внимания ввиду большой вероятности возникновения подобных ситуаций в реальной жизни. Чаще всего механизм эффектов, превышающих аддитивность, состоит в торможении одним веществом процессов биотрансформации другого вещества. Например, более чем аддитивное действие наблюдается при комбинации хлорированных углеводородов (связано это с нарушением процессов активирования микросомальных ферментов). Важен и факт потенцирования при комбинации оксида углерода с цианидами, тетраэтилсвинцом, этиловым алкоголем и, особенно, с оксидами. То же можно сказать о комбинации озона и оксидов азота. Чрезвычайно важным в теоретическом и практическом отношении аспектом проблемы комбинированного действия веществ является влияние на организм человека газообразных токсичных агентов в условиях пожаров, число и разрушительная

сила которых возрастает с каждым годом. При пожарах в связи с термодеструкцией многих синтетических полимерных материалов происходит быстрое и интенсивное образование токсичных газов, даже кратковременный контакт с которыми очень опасен. Описаны массовые смертельные отравления людей в подобных ситуациях. Смеси летучих веществ, выделяющихся при горении синтетических полимеров, сложны по составу и неоднородны по агрегатному состоянию компонентов; в их составе обнаруживаются вещества с высокой и чрезвычайно высокой токсичностью. При этом следует учитывать, что вблизи очага пожара поступление токсичных продуктов в организм происходит на фоне повышенной температуры среды и пониженного парциального давления кислорода. Эти факторы, в свою очередь, модифицируют ожидаемый комбинационный эффект чаще в сторону достоверного увеличения токсичности.

При действии токсичных продуктов горения различных материалов также встречаются все три варианта комбинационного эффекта (суммирование, потенцирование, антагонизм). Например, суммируются эффекты от хлоро- и фтороводорода, а также различных углеводородов. Явления потенцирования особенно характерны для комбинаций оксида углерода и ряда химикатов (оксиды азота, ароматические углеводороды и др.). В то же время СО в смеси с толуолом, альдегидами, метаном, хлористым водородом, аммиаком выступает в качестве антагониста. Кроме указанных типичных эффектов сочетанного действия, для некоторых комбинаций токсикантов возможно так называемое независимое действие, когда общий токсический эффект меньше аддитивного, но не меньше эффекта одного из компонентов при его изолированном воздействии.

В соответствии с программой сотрудничества Японии, США, Канады в серии экспериментов изучалось изолированное и комбинированное (сочетанное) действие газов, которые обычно образуются при пожарах. Ситуация, когда имеет место сочетание двух таких гипоксических факторов, как СО и недостаток кислорода, обычно приводит к простому суммированию эффектов; при этом в условиях снижения концентрации O_2 до 10% токсичность СО существенно повышается. Тот же недостаток кислорода может нивелировать антагонизм CO_2 по отношению к СО. Если в атмосфере содержатся СО и HCl в летальных концентрациях, то ведущую роль в становлении интоксикации играет

оксид углерода, но при этом хлороводород дополнительно отягощает картину отравления. Действие этой смеси на уровне пороговых концентраций смещает проявления интоксикации в сторону преобладания явлений раздражения слизистых оболочек верхних дыхательных путей. В то же время при умеренных уровнях содержания оксида углерода и при малых дозах хлороводорода последний за счет изменения частоты и глубины дыхания ограничивает резорбцию угарного газа, т. е. выступает как антагонист.

Если в такой смеси будет присутствовать CO_2 , то при условии одновременного действия названных газов на человека возможно потенцирование влияния оксида углерода. В продуктах горения азотсодержащих материалов, как уже упоминалось, всегда присутствуют в качестве обязательных компонентов оксид углерода и цианистый водород. Суммирование эффектов этих высокотоксичных веществ наблюдается только в случае, когда содержание оксида углерода значительно превалирует над содержанием цианистого водорода; все другие смеси этих газов характеризуются независимым действием компонентов.

Смесь аммиака и оксида углерода, по данным многих авторов, обладает независимым действием, но ее вредное влияние на организм существенно возрастает, если к названным компонентам присоединяется CO_2 . Во многих наблюдениях подтверждено выраженное потенцирующее действие смеси оксида углерода и диоксида азота.

Более сложные взаимоотношения токсичных компонентов существуют в газоаэрозольных комплексах. Тут возможно двоякое влияние аэрозольной составляющей на проявление действия ядовитых газов — или усиление, или ослабление. Направленность изменений токсического действия газообразных компонентов смеси продуктов горения под влиянием аэрозоля зависит от природы взвешенных частиц, их дисперсности и других физико-химических свойств.

Характер комбинированного действия оксида углерода и других химических соединений зависит прежде всего от величины действующих доз. Ярче всего закономерности сочетаний проявляются на уровне смертельных концентраций ядовитых агентов, менее отчетливо — на уровне пороговых. При этом, по данным Л. А. Тиунова и соавт. (1986), если действующие дозы

невелики, то чаще наблюдается эффект суммирования или «независимое действие».

Для случаев, когда в смеси присутствуют значимые концентрации оксида углерода, возможны более крайние варианты сочетанного действия газов. С целью прогнозирования характера совместного действия веществ — потенцирования или антагонизма — могут применяться разработанные разными авторами формулы [Кустов В. В. и др., 1975; Deckert W., 1929]. В результате анализа газоздушных смесей W. Deckert предложил оценивать степень опасности смесей, в которых участвует СО и СО₂, по величине так называемого коэффициента токсичности, определяемого следующим образом:

$$K_T = (\%CO \cdot \%CO_2 / \%O_2) \cdot 500.$$

Для безопасных смесей этот показатель не должен превышать единицы; при большем значении коэффициента опасность отравления СО становится реальной. Конечно, эта формула не может претендовать на всеобъемлющее значение. Например, одновременное понижение кислорода во вдыхаемом воздухе делает прогноз по этой формуле абсолютно недостоверным. Часто именно недостаток кислорода увеличивает токсичность угарного газа гораздо в большей степени, чем присутствие в газоздушной смеси диоксида углерода.

В различных экспериментах не получено однозначных результатов взаимодействия СО и СО₂. Анализ многочисленных работ в этом направлении привел Л. А. Тиунова и соавт. (1986) к выводу, что конечный результат комбинированного действия названных газов «обусловлен степенью тяжести интоксикации оксидом углерода и концентрацией углекислого газа». При низких (умеренных) концентрациях СО₂ отмечается эффект ослабления токсического действия оксида углерода; при высоких концентрациях СО₂ (>10%) в сочетании с газовым ацидозом диоксид углерода способствует значительному утяжелению комбинированного поражения названными газами.

Наиболее частые сочетания факторов при пожарах:

СО + недостаток кислорода;

СО + СО₂; СО + СО₂ + недостаток кислорода;

СО + HCl;

СО + СО₂ + HCl;

$\text{CO} + \text{HCN};$

$\text{CO} + \text{HCN} + \text{CO}_2 + \text{недостаток кислорода};$

$\text{CO} + \text{NH}_3 + \text{CO}_2;$

$\text{CO} + \text{NO}_2 + \text{SO}_2;$

$\text{CO} + \text{CO}_2 + \text{HCl} + \text{сажа}.$

Очень значима роль углекислого газа. Характерное при развивающейся гипоксии снижение степени насыщения крови кислородом в присутствии повышенного уровня углекислоты еще более усиливается, так как CO_2 активирует диссоциацию оксигемоглобина. Усиление легочной вентиляции под влиянием CO_2 способствует большему поступлению ядовитых газов, присутствующих во вдыхаемых газовых смесях. Более того, даже «минорные» примеси летучих продуктов в этих условиях могут оказаться весьма опасными для организма. В других наблюдениях, наоборот, доказывается, что задержка дыхания от воздействия резко раздражающих веществ газопароаэрозольных смесей может уменьшить поступление в организм оксида углерода.

В обстановке пожаров люди подвергаются, как правило, воздействию нескольких токсичных веществ, но по сравнению со смесями промышленных ядов, действующих в рабочих зонах, пожарные газы и аэрозоли не отличаются хотя бы относительным постоянством состава в количественном и качественном отношении. Это обстоятельство резко затрудняет диагностику интоксикаций, исключает возможность классификации токсикантов и их аварийного и гигиенического регламентирования.

Вещества, входящие в состав многокомпонентных смесей, по типу действия и степени токсичности часто весьма отличаются друг от друга. Явления суммирования или антагонизма ведут к приобретению многими индивидуальными веществами несвойственной им ранее токсичности как в количественном, так и в качественном смысле.

Все вышеизложенное свидетельствует, что подробные знания о закономерностях формирования комбинационных эффектов в условиях острого воздействия необходимы для оценки степени опасности и прогнозирования поражений людей применительно к условиям аварийных ситуаций.

Примером проявления сочетанного и комбинированного действия поражающих факторов пожаров может служить история

больного, наблюдавшегося в одной из клиник Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в 1983 году.

Больной К., 63 года, поступил в реанимационное отделение клиники ВМедА 31 октября 1983 г. в 13 ч. 15 мин. Доставлен специализированной токсикологической бригадой скорой медицинской помощи из дома.

При поступлении жаловался на общую слабость, чувство стеснения в груди, затруднение дыхания, особенно выдоха, охриплость голоса, потливость.

Анамнез заболевания: вечером 29.10.1983 дома занимался обработкой фотографий, когда внезапно в квартире погас свет. Больной зажег свечу, поставил ее на стол и вышел в соседнее помещение. Когда он вернулся, в комнате было очень много дыма, горел полированный письменный стол, а также некоторые другие предметы, в том числе сделанные из синтетических материалов. Больной вызвал пожарную команду и начал самостоятельно тушить пожар. Находился в очаге пожара примерно в течение 10–15 мин. В это время у него появились слезотечение, кашель, ощущение жжения, сжатия в груди, затруднение дыхания, головокружение, слабость. После того как пожар был потушен, больной вернулся в квартиру, ночь провел дома. Состояние не улучшилось, беспокоили указанные выше неприятные ощущения.

В течение следующих суток состояние ухудшилось — усилилось ощущение нехватки воздуха, затруднение дыхания, сухой кашель, осиплость голоса. Ночью не спал, утром 31 октября вызвал скорую медицинскую помощь (токсикологическую бригаду), госпитализирован в клинику.

Объективно при поступлении: состояние тяжелое. Тревожен, возбужден. Голос хриплый. От кожи и волос исходит отчетливый запах гари; копоть на руках, лице, в носовых ходах. Резкий цианоз губ, кожи, акроцианоз, общий гипергидроз. Лицо одутловато, склеры и конъюнктивы гиперемированы, умеренно отечен. На кистях рук на фоне копти — вскрывшиеся пузыри, корочки 2×2 см на II пальце левой и I пальце правой кисти.

Температура тела — 36,6° С. Частота дыхания — 42 в минуту, в акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура, выдох затруднен и удлинен. Дыхательный объем — 300–350 мл, МОД — 11–12 л. Грудная клетка равномерно участвует в дыхании. Межреберные промежутки сглажены, надключичные ямки выбухают. При перкуссии над всей поверхностью легких — звук с коробочным оттенком, подвижность нижнего края легких 2–3 см. При аускультации дыхание жесткое, выдох удлинен, над всей поверхностью легких выслушивается большое количество сухих свистящих и жужжащих хрипов.

Пульс — 112 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения, напряжен, одинаков на обеих руках. АД — 185/100 мм рт. ст. Грани-

цы сердца: правая на 1 см кнаружи от правой парастернальной линии; верхняя — по III ребру; левая — на 2 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. Первый тон на верхушке приглушен. Акцент II тона на аорте. Легкая пастозность правой голени.

Язык суховат, обложен сероватым налетом со следами копоти. Живот не вздут, равномерно участвует в дыхании, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется у края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Поколачивание по поясничной области безболезненно.

Повреждений кожи головы и костей черепа не выявлено. Зрачки — 2 мм в диаметре, D=S, реакция на свет живая. Черепно-мозговые нервы без особенностей. Менингеальных симптомов нет. Симптомы Бабинского, Оппенгейма отрицательны.

Таким образом, у больного, находившегося в течение некоторого времени в резко задымленном помещении, развилось острое поражение воздухоносных путей с их обструкцией и выраженной дыхательной недостаточностью.

Диагноз. Острое поражение дымами (на пожаре) тяжелой степени. Острый ларинготрахеобронхит. Бронхоспазм. Острая эмфизема легких. Астматический статус. Острая дыхательная недостаточность II–III ст. Ограниченные термические ожоги I–II ст. обеих кистей.

Больной помещен в реанимационную палату, в связи с необходимостью инфузионной терапии и тяжелым состоянием пациента.

При рентгенографии определялись явления эмфизематозности легочных полей. Слева в первом–третьем межреберьях тяжесть к корню легкого с очаговой мелкой гомогенной инфильтрацией (токсическая пневмония?). Сердце увеличено за счет левого желудочка. На ЭКГ — электрическая альтернация, признаки рубцовых изменений миокарда в области перегородки и боковой стенки левого желудочка.

Анализ крови: Hb — 143 г/л; эритроциты — $5,12 \cdot 10^{12}/л$, лейкоциты — $16,6 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы — 89%, палочкоядерные — 6%, сегментоядерные 83%, лимфоциты — 8,5%, моноциты — 2,5%.

Карбоксигемоглобин в крови не обнаружен.

Показатели КОС: pH — 7,30, pO_2 — 10 кПа, pCO_2 — 5,05 кПа, В — 18,8 ммоль/л, ВЕ — 7 ммоль/л.

Согласно приведенным данным, констатирован некомпенсированный метаболический ацидоз и снижение парциального давления кислорода в крови.

Калий плазмы — 5,1 ммоль/л; натрий плазмы — 154 ммоль/л.

В течение первых часов после госпитализации введением больших доз глюкокортикоидов, эуфиллина, ингаляциями алулпента, поверхностного фторотанового наркоза и другими мероприятиями удалось несколько уменьшить проявления астматического статуса, однако вскоре состояние больного вновь ухудшилось, нарастал цианоз, возбужде-

ние, частота дыхания достигла 46 в минуту. Учитывая недостаточную эффективность проводимого лечения, через 5 ч после поступления в клинику больной введен в наркоз оксибутиратом натрия, после внутривенной инъекции 40 мг тубарина и 1 мг атропина произведена эндотрахеальная интубация и начата ИВЛ аппаратом «РО-6» (ДО — 800–900 мл, ЧД — 20–25 в 1 мин, МОД — 16–18 л).

Через интубационную трубку проводились повторные промывания бронхов теплым раствором, содержащим гидрокарбонат натрия, фурацилин, ацетилцистеин, кефзол. При промывании удалено большое количество вязкой слизи черного цвета с запахом гари. Продолжалось введение глюкокортикоидов, зуфиллина, сердечных гликозидов, гепарина, антибиотиков, антигистаминных препаратов, витаминов, пирарцетама, солевых растворов. На фоне указанной терапии проявления астматического синдрома значительно уменьшились, на ИВЛ клинические симптомы гипоксии практически отсутствовали, однако при попытке перевода больного на спонтанную вентиляцию быстро нарастало тахипноэ, ДО — 100–150 мл, появлялся цианоз, возбуждение, и больной вновь переводился на ИВЛ.

На 2-е сутки после госпитализации у больного дважды развивались коллаптоидные реакции общей длительностью до 2 ч, которые купировались инфузией кровезаменителей (реополиглюкина, реоглюмана), введением сосудистых средств.

02.11.1983 появились физикальные признаки двусторонней очаговой пневмонии, температура тела повысилась до 39,6° С, заметно увеличилось количество выделяемого из трахеобронхиального дерева и оно приобрело гнойный характер. Одновременно нарастали явления дистрофии миокарда, стало более выраженным приглушение I тона на верхушке, стойко сохранялась тахикардия (110–120 в минуту), наблюдался пароксизм мерцательной аритмии с частотой сердечных сокращений 150–160 в минуту и дефицитом пульса 20–24 в минуту, купированный внутривенным введением новокаинамида.

Однако ведущими продолжали оставаться нарушения дыхания, которые в течение первой недели были преимущественно обусловлены истощением дыхательной мускулатуры вследствие затяжного астматического статуса, а в дальнейшем центральными расстройствами с появлением дыхания типа Чейна–Стокса на фоне токсической и гипоксической энцефалопатии у больного с выраженным атеросклерозом церебральных сосудов.

Энцефалопатия (диагноз подтвержден невропатологом и психиатром), кроме указанных расстройств дыхания, проявлялась также периодически возникавшим угнетением вплоть до сопора, чередовавшегося с периодами возбуждения, дезориентации, негативизма, агрессивности, делириозными эпизодами.

ИВЛ через термопластические интубационные трубки с периодическим отключением больного от аппарата, ручной и вспомогательной вентиляцией продолжалась в течение 11 сут. На 12-й день после госпитализации в связи с необходимостью продолжения ИВЛ и санации трахеобронхиального дерева больному наложена трахеостома и продолжена ИВЛ через трахеостомическую канюлю.

Самостоятельное дыхание полностью восстановилось на 22-е сутки после поступления в клинику. Выраженные проявления энцефалопатии сохранялись еще в течение полутора месяцев. Через 1,5 мес после госпитализации восстановилось самостоятельное глотание. К концу 2-го месяца отмечено уменьшение явлений гнойного трахеобронхита и тенденция к разрешению пневмонического процесса. К этому времени сохранялись выраженная общая слабость, быстрая утомляемость, одышка при незначительных физических нагрузках, развилась гипохромная анемия. Через 65 сут после поступления переведен для продолжения лечения и реабилитации на токсикологическое отделение. Общая длительность пребывания больного в клинике составила 142 сут. При выписке состояние удовлетворительное. Функция гортани восстановилась, сохраняется некоторая охриплость голоса. Способен к самостоятельному передвижению и самообслуживанию.

Окончательный диагноз: острое отравление дымами (на пожаре) тяжелой степени, бытовое, случайное. Острый ларинготрахеит, диффузный обструктивный бронхит. Эмфизема легких. Астматический статус II–III ст. Острая двусторонняя очаговая пневмония. ОДН II–III ст. Интубация трахеи 31.10.–10.11.1983. Трахеостомия от 10.11.83, ИВЛ. Токсическая энцефалопатия с явлениями отека головного мозга и церебральной сосудистой недостаточностью преимущественно в вертебрально-базилярном бассейне. Ишемический неврит левого лицевого нерва. Миокардиодистрофия с нарушениями сердечного ритма (наджелудочковой экстрасистолией, пароксизмом мерцательной аритмии).

К особенностям данного клинического примера относится, прежде всего, развитие тяжелого поражения дымами при кратковременном воздействии поражающих факторов (10–15 мин) и отсутствии признаков сколько-нибудь существенного отравления окисью углерода (не было потери сознания, ретроградной амнезии). Второй особенностью является развитие тотального поражения воздухоносных путей (по-видимому, вплоть до терминальных бронхиол), носившего гиперергический характер и сопровождавшегося бронхиальной обструкцией, астматическим статусом при отсутствии тяжелого поражения (в начальном периоде) легочной паренхимы. Третьей особенностью являются

глубокие нарушения дыхания, потребовавшие длительной искусственной вентиляции легких. Эти нарушения имели в начальном периоде черты, свойственные парезу дыхательной мускулатуры (тахипноэ, участие в дыхании вспомогательных мышц, малый дыхательный объем, быстрая истощаемость на спонтанной вентиляции), а в дальнейшем приобрели центральный характер (усиление на фоне прогрессирования энцефалопатии, появление периодического дыхания типа Чейна—Стокса, частичная ликвидация после применения этимизола, бемегида). Не исключено также, что в генезе дыхательных нарушений определенную роль играло характерное для поражений удушающими веществами изменение рефлекса Геринга—Брейера.

ПРИНЦИПЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ПРОДУКТОВ ГОРЕНИЯ

В системе минимизации химической нагрузки на человека, в том числе и в экстремальной обстановке, существует институт токсикологической оценки неизвестных веществ со своей методологической базой, стандартными подходами к анализу данных изучения химических соединений и обоснованию стандартов безопасности. Существует множество методических приемов для выявления и количественной оценки токсичности продуктов горения различных материалов. Возможны подходы без постановки опытов на животных и направления исследований с широким использованием экспериментальных животных.

Для первой группы методов характерно использование приемов химического анализа, позволяющего получить предварительные представления о токсичности и опасности исследуемых материалов и отдельных химических соединений. Аналитические методы позволяют оценить потенциальную опасность материала с определенным приближением к достоверным величинам из-за ограничений, присущих методам аналитической оценки. В частности, приблизительно, но зато сравнительно быстро можно получить представления об опасности, если рассматривать ее как функцию от убыли массы образцов при горении. Например, основная опасность продуктов горения, образующихся в условиях пожаров, связана с выходом оксида углерода, количество которого прямо пропорционально массе сгоревшего материала. Учитывая данное бесспорное наблюдение, выдвинут постулат, что степень опасности выделяющегося продукта тесно связана со значением массы органического вещества в материале.

Исходя из химической природы конкретных материалов и предполагаемого спектра ядовитых газообразных продуктов, которые могут выделиться при их сгорании, возможно ориентировочно оценить степень токсичности этих материалов. Этот принцип был использован в Швейцарии для практического

ранжирования материалов в соответствии с их токсичностью [Иличкин В. С., 1993].

Токсикологическая оценка продуктов горения в большинстве случаев предусматривает аналитическое исследование их состава при сжигании взятых образцов в лабораторных условиях с использованием специальной аппаратуры. Такой анализ проводится как в полном объеме, так и по сокращенному варианту, когда определяют только ведущие по токсичности компоненты. В ряде таких методик используются расчеты так называемых индексов токсичности индивидуальных соединений — сопоставление ядовитости газов, образовавшихся при горении, с известными из литературы параметрами летальности этих же химических соединений. Считается, что индекс токсичности отражает действительную опасность вещества, но при условии принятых допущений [Иличкин В. С., 1993]. Токсические эффекты отдельных компонентов суммируются, т. е., например, действие 5 токсичных газов в дозах, составляющих 20% от летальных, эквивалентно действию 100%-ной дозы одного из них. Состав дыма, образующегося при испытании материала, в определенной степени соответствует составу дыма при реальном пожаре.

Предложены не только способы расчета суммарного индекса токсичности, который характеризует только одну сторону сочетанного действия летучих факторов пожара, но и методы расчета комплексного показателя, учитывающего наряду с потенциальной токсичностью опасность, связанную с недостатком кислорода во вдыхаемом воздухе, дымообразующую способность материала, другие характеристики разложения материалов. На основании подобного комплексного подхода осуществляют классификацию полимерных материалов по пожарной опасности, рассчитывают стандарты безопасности, временные параметры достижения в помещении опасных уровней ядовитых газообразных продуктов горения.

В настоящее время широко используется методология математического моделирования токсических эффектов продуктов горения. Более того, в аналитической оценке токсичности именно она играет ведущую роль, несмотря на ряд ограничений и допущений.

Прогнозирование токсичности различных материалов в эксперименте используют, наряду с другими методами, для получения более достоверных и полноценных результатов. Существуют

достаточно простые способы оценки потенциальной опасности и токсичности материалов в случае их возгорания. Так, если сжигать одинаковые количества различных материалов и охлажденные продукты горения подавать в камеру, где находятся экспериментальные животные, то токсичность образовавшихся продуктов, а следовательно, и потенциальную опасность исходного материала, можно оценить по времени гибели животных. Однако при этом способе не учитываются такие факторы, как температура газовой смеси и пониженное содержание кислорода.

В настоящее время существует общепринятый алгоритм токсикологических исследований в области изучения пожароопасных материалов с применением экспериментов на животных. Схематично подобный алгоритм экспериментальной оценки токсичности продуктов горения представлен в монографии В. С. Иличкина «Токсичность продуктов горения полимерных материалов», 1993 (рис. 9).



Рис. 9. Схема токсикологической оценки продуктов горения материалов

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ПОСТРАДАВШИМ НА ПОЖАРАХ

Для предупреждения отравлений токсичными компонентами пожаров необходимо контролировать исправность и правильность эксплуатации электрооборудования, добиваться безусловного выполнения требований к печному отоплению и использованию газа для бытовых нужд, обеспечивать безопасность при проведении огневых работ, проверять полноту герметизации аппаратуры и трубопроводов. Нужно исключить возможность скопления выхлопных газов при работе двигателей внутреннего сгорания в гаражах, ангарах и других плохо вентилируемых помещениях. Следует систематически проверять исправность систем вентиляции и автоматической сигнализации об опасных концентрациях токсичных продуктов горения, контролировать содержание оксида углерода в воздухе производственных предприятий, складов, баз, а в ряде случаев — и жилых помещений.

При взрывных и огневых работах, а также при проведении спасательных работ в условиях высоких концентраций оксида углерода, которые формируются, в частности, при пожарах в закрытых помещениях, необходимо использовать фильтрующий противогаз с комплектом дополнительного патрона или изолирующий противогаз.

При высоком риске ингаляции оксида углерода и других продуктов термического разложения спасателям, участвующим в ликвидации последствий пожаров, профилактически назначается *ацизол*: внутрь 1 капсулу за 20–30 мин или внутримышечно 1 мл за 15–20 мин до вхождения в зону задымления (загазованности).

Несоблюдение вышеописанных правил может явиться причиной развития интоксикации, что потребует проведения неотложных мероприятий медицинской помощи. Принципы этиотропной (антидотной), патогенетической и симптоматической терапии изложены в соответствующих разделах книги примени-

тельно к конкретной частной патологии. Общие же положения, регламентирующие поведение людей в очагах пожаров, меры доврачебной и первой врачебной помощи, основы патогенетической, симптоматической терапии, независимо от причины отравления можно представить следующим образом.

Оказание неотложной медицинской помощи и лечение пострадавших от действия токсичных продуктов горения основано на общих принципах оказания неотложной помощи при острых отравлениях:

- немедленное прекращение поступления токсиканта в организм;
- ускоренное выведение токсичных веществ из организма;
- обезвреживание ядов с помощью антидотов;
- восстановление и поддержание нарушенных жизненно важных функций организма;
- устранение отдельных наиболее значимых (ведущих) синдромов интоксикации;
- профилактика и лечение осложнений.

Для прекращения поступления в организм парогазоаэрозольных продуктов горения в очаге задымления используются средства защиты органов дыхания (фильтрующий противогаз с комплектом дополнительного патрона или изолирующий противогаз) и предпринимаются меры, направленные на быстрое удаление пострадавшего из зараженной зоны. После выхода (выноса) пораженного из очага пожара с него следует снять противогаз, обеспечить доступ свежего воздуха, при необходимости восстановить проходимость дыхательных путей (устранить западение языка, удалить скопления слизи в дыхательных путях).

При ожогах пламенем необходимо потушить огонь водой или закрыть пострадавшего плотной тканью, например одеялом. Обожженную часть тела следует освободить от одежды, если нужно, разрезать ее, не сдирая приставшие к кожным покровам куски ткани. На поверхность ожога необходимо наложить чистую, лучше стерильную, щадящую повязку. При ожогах кипящими или агрессивными жидкостями с пострадавшего нужно снять ту часть одежды, на которую они попали, а агрессивные химические вещества смыть большим количеством воды. Если ожог вызван кислотой, то обожженную поверхность следует прикрыть марлевой салфеткой, смоченной 2–3% раствором соды (1 чайная ложка на стакан воды). Если ожог произошел из-за

неосторожного обращения со щелочью, то для увлажнения повязки можно использовать столовый уксус, разводя его пополам с водой. В дальнейшем показана обработка ожоговой поверхности антисептическими средствами (растворы риванола, фурацилина и др.), а при глубоких ожогах рекомендуется раннее применение 5% раствора дибунола с анестезином. В случае выраженного болевого синдрома пострадавшему необходимо ввести обезболивающие средства (анальгин, баралгин и т. п.) и максимально быстро доставить его в ближайшее лечебное учреждение.

Следует помнить, что эффективность антидотной терапии и методов детоксикации в решающей степени зависит от сроков их начала. У пострадавших при пожарах важно обеспечить как можно более раннее применение антидотов, так как основными токсичными продуктами горения являются быстродействующие яды (оксид углерода, цианиды и цианаты, оксиды азота и серы), а также соединения, вызывающие тяжелые органические поражения нервной системы и внутренних органов (галогенированные углеводороды, тиоловые яды и т. п.). Применение противоядий должно осуществляться на всех этапах оказания помощи пострадавшим, включая первую медицинскую помощь непосредственно в очаге пожара.

Специфическим антидотом при отравлении оксидом углерода и другими продуктами окислительной термодеструкции является *кислород*. Ингаляцию кислорода или кислородно-воздушных смесей следует начинать как можно раньше. В первые минуты рекомендуют вдыхать 100% кислород, в течение первых трех часов — 80–90% кислородно-воздушную смесь, затем 40–60% смесь кислорода с воздухом.

К сожалению, достаточно часто, особенно при тяжелых формах отравления токсичными продуктами горения, ингаляция кислорода при нормальном барометрическом давлении не может полностью устранить кислородное голодание организма. В этом случае решающее значение в лечении пострадавших приобретают методы оксигенотерапии или гипербарической оксигенации, т. е. ингаляции кислорода при избыточном давлении в 1,5–2 атм. Процедуры оксигенотерапии проводят по 1,5–2 ч до 4 раз в сутки. Повышение парциального давления кислорода приводит к существенному ускорению диссоциации карбоксигемоглобина и выведению оксида углерода из организма. Кроме того, за счет дополнительного растворения кислорода

в плазме крови улучшаются условия обеспечения тканей кислородом. Преимущества этого метода кислородной терапии для лечения пострадавших при пожарах очевидны, так как в патогенезе интоксикации, вызванной основными токсичными продуктами горения (оксидом углерода, цианидами, метгемоглобинообразователями, пульмонотоксикантами и др.), ведущее значение принадлежит различным видам гипоксии.

Следует, однако, отметить, что применение методов оксигенотерапии возможно лишь в крупных лечебных учреждениях, имеющих в своем составе отделения гипербарической оксигенации, и весьма затруднительно в условиях массового поступления пострадавших. Возможность эффективной медикаментозной защиты людей и расширения объема медицинской помощи, включая раннее проведение антидотной терапии, появилась с разработкой и разрешением к медицинскому применению антидота оксида углерода — препарата *ацизол*. Введение ацизола пострадавшим непосредственно в очаге пожара повышает их шансы на выживание при тяжелых формах интоксикации оксидом углерода и способствует успеху последующих медицинских мероприятий (оксигенотерапия, симптоматическая и патогенетическая терапия). Кроме того, препарат значительно расширяет объем медицинской помощи пострадавшим на догоспитальном этапе, где практически отсутствует возможность использования гипербарической оксигенации.

Наиболее выраженный лечебный эффект достигается при использовании ацизола в максимально ранние сроки после интоксикации продуктами окислительной термодеструкции. В связи с этим сразу после извлечения пострадавшего из зоны пожара (загазованного помещения) ему необходимо внутримышечно ввести 1 мл препарата и как можно скорее доставить его в специализированное лечебное учреждение. При развитии тяжелых форм интоксикации в ходе стационарного лечения ацизол вводят внутримышечно по 1 мл 2—4 раза в сутки или применяют внутрь по 1 капсуле 2 раза в сутки (в первые сутки — по 1 капсуле 4 раза). Курс лечения в среднем составляет 7 дней.

К сожалению, применение этиотропных методов и средств элиминационной терапии возможно далеко не всегда. Кроме того, достаточно часто встречаются случаи, когда у пострадавших уже в начале интоксикации развиваются осложнения и угрожающие жизни состояния. В подобных ситуациях существен-

ное значение приобретают мероприятия патогенетического и симптоматического характера, направленные на устранение отдельных синдромов и симптомов поражения.

Так, лечение гипоксических состояний, а это лидирующий механизм становления интоксикации, вызванной токсичными продуктами горения, обеспечивается поддержанием проходимости дыхательных путей, предупреждением аспирации содержимого желудка при бессознательном состоянии пострадавшего, ингаляцией кислорода и проведением искусственной вентиляции легких при несостоятельности самостоятельного дыхания. При развитии возбуждения и судорог показано внутримышечное введение 2 мл 0,5% раствора *сибазона*, при обструкции дыхательных путей — внутривенное введение 10 мл 2,4% раствора *эуфиллина*, при развитии коматозного состояния — 60–90 мг *преднизолона*, 40–80 мг *лазикса* (*фуросемида*), кислородотерапия. Для коррекции кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса внутривенно капельно вводят 5–10% раствор *глюкозы с инсулином*, *реополиглюкин*, *реоглюман*, 50–100 тыс. ЕД *контрикала* или *трасилола* в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида. С целью профилактики инфекционных осложнений рекомендовано парентеральное применение антибиотиков широкого спектра действия. Кроме того, уже в ранний период интоксикации целесообразно использовать антикоагулянты (*гепарин* до 20–30 тыс. ЕД в сутки), *метиленовую синь*, высокие дозы *аскорбиновой кислоты* и глюкокортикоидные препараты, которые способны уменьшать воспалительный процесс, снижать выраженность бронхоспазма и бронхореи, поддерживать достаточный уровень альвеолярного сурфактанта.

Успех лечения пострадавших на пожарах зависит, в первую очередь, от своевременности оказания первой медицинской помощи в очаге и за его границами, а также от грамотного проведения медицинских мероприятий по пути транспортировки пострадавшего в лечебное учреждение. При этом важнейшим элементом, определяющим исход интоксикации, является быстрота эвакуации пострадавшего в специализированное лечебное учреждение, располагающее возможностями проведения гипербарической оксигенации, реанимации и интенсивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подготовке данной книги авторы попытались решить проблему оценки воздействия токсичных компонентов пожара, но столкнулись с массой вопросов, которые могут составить предмет отдельного и весьма объемного рассмотрения.

Так, большая часть изложенного материала посвящена токсикологической характеристике химических соединений, которые с наибольшей вероятностью образуют смеси продуктов горения различных материалов. В то же время в современных условиях повышается роль «минорных» компонентов пожарных газов в становлении патологии от воздействия вредных факторов термодеструкции новых полимерных материалов.

Еще более сложным вопросом представляется ситуация, когда на человека в тех или иных экстремальных условиях воздействует сочетание нескольких токсикантов, обладающих различной токсикокинетикой и разным механизмом токсического действия.

Особого внимания и изучения заслуживает проблема комбинированного действия экстремальных факторов физической, химической и психологической природы на человека, так как сами обстоятельства современной жизни сталкивают медицину с проблемой комбинации перечисленных экзогенных воздействий на организм. Усугубляющим моментом является то, что к настоящему времени еще не вполне известны законы формирования конечного суммарного поражающего эффекта на уровне целостного организма, а поэтому достаточно сложно найти подходы к оптимальной по скорости диагностике, прогнозированию и эффективной тактике ведения больных с комбинированными и сочетанными травмами.

Таким образом, взаимодействие химических агентов между собой и в сочетании с особенностями общего статуса пострадавших на пожарах представляет сложную ситуационную задачу, для решения которой необходима разработка новых схем и алго-

ритмов оказания всех видов медицинской помощи — от первой медицинской до специализированной. В этом направлении ведутся интенсивные исследования со стороны токсикологов, фармакологов, клиницистов, профилактиков и организаторов медицинской службы, так как пожары, к сожалению, и по сей день остаются одной из ведущих причин инвалидности и смертности людей.

ЛИТЕРАТУРА

- Бадюгин И. С.* Токсикология синтетических ядов. — Казань: Изд-во Казанского ун-та, 1974. — 188 с.
- Баратов А. Н., Пчелинцев В. А.* Пожарная безопасность. — М.: Ассоциация строительных вузов, 1997. — 171 с.
- Белешников И. Л.* Судебно-медицинская оценка содержания цианидов в органах и тканях людей, погибших в условиях пожара // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1996. — 24 с.
- Богданов Н. А.* Поражения легких от воздействия химических и физических факторов / Руководство по пульмонологии. — Л.: Медицина, 1984. — С. 215–233.
- Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I–IV групп: Справочник / Под ред. В. А. Филова. — Л.: Химия, 1988. — 512 с.
- Могош Г.* Острые отравления. — Бухарест: Мед. изд-во, 1984. — 480 с.
- Гембицкий Е. В., Богданов Н. А., Сафронов В. А.* Острые и хронические профессиональные отравления азотной кислотой и оксидами азота. — Л., 1974. — 160 с.
- Гипербарическая терапия в военно-медицинской практике / Под ред. Е. В. Ермакова. — М.: Медицина, 1986. — 300 с.
- Епифанцев А. В., Маркизова Н. Ф.* Теория патогенеза интоксикаций человека диоксинами // Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты. — СПб: Фолиант, 2004. — С. 475–477.
- Зильбер А. П.* Респираторная медицина. — Петрозаводск: Изд-во Петрозаводского ун-та, 1996. — 488 с.
- Иличкин В. С.* Токсичность продуктов горения полимерных материалов. Принципы и методы определения. — СПб: Химия, 1993. — 136 с.
- Ильин Л. А., Куценко С. А., Саватеев Н. В. и др.* Токсикологические проблемы в стратегии уменьшения опасности химических производств / Журн. Всесоюз. хим. общества им. Д. И. Менделеева. — 1990. — Т. 35. — С. 440–447.
- Королюк М. А.* Динамика связанного кальция в нервной ткани при интоксикации цианидами // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1994. — 22 с.
- Куценко С. А.* Основы токсикологии. — СПб: Фолиант, 2004. — 720 с.
- Куценко С. А., Бутото Н. В., Гребенюк А. Н. и др.* Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник / Под ред. С. А. Куценко. — СПб: Фолиант, 2004. — 528 с.
- Лужников Е. А.* Клиническая токсикология. — М.: Медицина, 1982. — 367 с.
- Лужников Е. А., Остапенко Ю. Н., Сузодолава Г. Н.* Неотложные состояния при острых отравлениях. — М.: Медицина, 2001. — 220 с.

- Маршак М. Е.* Физиологическое значение углекислоты. — М.: Наука, 1969. — 143 с.
- Милаш В. В.* Диоксины и их потенциальная опасность в экосистеме «человек — окружающая среда». — М.: Наука, 2005. — 114 с.
- Новиков Н. И.* Антиоксидантная система легких при респираторном дистресс-синдроме взрослых химической этиологии // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 1993. — 50 с.
- Оксись углерода / Сер. «Гигиенические критерии состояния окружающей среды. № 13». — Женева, 1983. — 131 с.
- Руководство по профессиональным заболеваниям / Под ред. Н. Ф. Измерова. — М.: Медицина, 1983. — Т. 1. — 320 с.
- Руководство по токсикологии отравляющих веществ / Под ред. С. Н. Голикова. — М.: Медицина, 1972. — 470 с.
- Саватеев Н. В., Куценко С. А.* Характеристика токсического действия химических веществ, представляющих опасность при авариях на промышленных объектах. — Л., 1982. — 44 с.
- Савицкий Н. Н.* Частная патология и терапия интоксикаций боевыми отравляющими веществами. — М., 1938. — 250 с.
- Страйер Л.* Биохимия. — М.: Мир, 1985. — Т. 2. — 310 с.
- Тунов Л. А., Кустов В. В.* Токсикология окиси углерода. — М.: Медицина, 1980. — 285 с.
- Франке З.* Химия отравляющих веществ. — М.: Химия, 1973. — Т. 1. — 437 с.
- Шилов В. В.* Исследование эффективности антидотов синильной кислоты в условиях интоксикации нитрилами карбоновых кислот // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1990. — 24 с.
- Benahid A. L., Decorps M., Remy C. et al.* Paranuclear magnetic resonans in vivo spectroscopy of the metabolic changes induced in awake rat brain during KCN intoxication and its reversal be hydroxycobalamine // J. Neurochem. — 1987. — Vol. 48, № 3, — P. 804–808.
- Folbergova F. J., Ingvar M., Siesjo B. K.* Metabolic changes in cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum during sustained bicuculine-induced seizures // J. Neurochem. — 1981. — Vol. 37, № 5. — P. 1228–1238.
- Piantadosi C. F. et al.* Cyanide-induced cytochrome a₃ oxidation-reduction responses in rat brain in vivo // J. Clin. Invest. — 1983. — Vol. 72, № 4. — P. 1224–1233.
- Vesely D. L., Benson W. R.* Two components of laetrile (mandelonitrile and cyanide) stimulate guanilate ceclase activity // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1979. — Vol. 161, № 3. — P. 319–321.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение.	5
Глава 1. Общая характеристика поражающих факторов пожаров. . .	8
1.1. Температурный фактор	10
1.2. Пониженное содержание кислорода	12
1.3. Поражающие факторы химической природы	14
1.3.1. Газообразные продукты горения	17
1.3.2. Аэрозольная составляющая химических факторов пожаров.	29
Глава 2. Закономерности резорбции токсикантов в легких	38
2.1. Особенности всасывания газов	38
2.2. Особенности резорбции аэрозолей	43
Глава 3. Продукты горения общедовитого действия	47
3.1. Токсикология оксида углерода.	48
3.1.1. Физико-химические свойства	49
3.1.2. Токсичность оксида углерода	50
3.1.3. Особенности токсикокинетики.	51
3.1.4. Механизм токсического действия.	54
3.1.5. Влияние на органы и системы	64
3.1.6. Основные проявления интоксикации на уровне целостного организма	68
3.1.7. Морфологические изменения органов и тканей	71
3.1.8. Клинико-лабораторная диагностика	72
3.1.9. Принципы профилактики и лечения отравлений	74
3.2. Токсикология диоксида углерода, взрывных и пороховых газов.	79
3.2.1. Физико-химические свойства	79
3.2.2. Токсичность	81
3.2.3. Механизм действия и проявления интоксикации	83
3.2.4. Принципы профилактики и лечения отравлений	85
3.3. Токсикология цианистого водорода и цианидов	86
3.3.1. Физико-химические свойства	87

3.3.2. Токсичность	89
3.3.3. Токсикокинетика	90
3.3.4. Механизм токсического действия	91
3.3.5. Основные проявления интоксикации	97
3.3.6. Клинико-лабораторная диагностика	100
3.3.7. Принципы профилактики и лечения отравлений	101
3.3.8. Особенности действия на организм нитрилов	104
3.4. Токсикология сероводорода	109
3.4.1. Физико-химические свойства	109
3.4.2. Токсичность	110
3.4.3. Токсикокинетика и механизм токсического действия	110
3.4.4. Основные проявления интоксикации	111
3.4.5. Принципы профилактики и лечения отравлений	113
Глава 4. Продукты горения раздражающего и пульмонотоксического действия.	115
4.1. Понятие о пульмонотоксичности и пульмонотоксикантах	115
4.2. Воспалительно-некротические изменения органов дыхания при действии пульмонотоксикантов	123
4.3. Токсический отек легких	126
4.4. Краткая характеристика отдельных пульмонотоксикантов.	134
4.4.1. Токсикология фосгена	134
4.4.2. Токсикология оксидов азота и азотной кислоты	137
4.4.3. Токсикология хлора	142
4.4.4. Токсикология хлористого водорода.	145
4.4.5. Токсикология фтороводорода и фторидов	147
4.5. Принципы профилактики и лечения поражений пульмонотоксикантами	152
Глава 5. Продукты горения цитотоксического действия	156
5.1. Токсикология диоксинов	157
5.1.1. Физико-химические свойства, токсичность	157
5.1.2. Механизм токсического действия	159
5.1.3. Проявления интоксикации.	165
5.1.4. Принципы профилактики и лечения отравлений	168
Глава 6. Проблемы комбинированных и сочетанных поражений на пожарах	171
Глава 7. Принципы токсикологической оценки продуктов горения.	187
Глава 8. Основные принципы профилактики и оказания неотложной помощи пострадавшим на пожарах	190
Заключение	195
Литература	197

Нина Федоровна Маркизова
Татьяна Николаевна Преображенская
Вадим Александрович Башарин
Александр Николаевич Гребенюк

ТОКСИЧНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПОЖАРОВ

Серия «ТОКСИКОЛОГИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ»

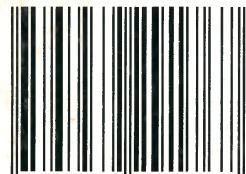
ООО «Издательство ФОЛИАНТ»:
190020, Санкт-Петербург, Нарвский пр., 18, оф. 502.
тел./факс: (812) 325-39-86, 786-72-36.
e-mail: foliant@peterlink.ru
<http://www.foliant.com.ru>

Подписано в печать 04.04.2008.
Формат 60×88 $\frac{1}{8}$. Печ. л. 13.
Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Тираж 1000 экз. Заказ № 224

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ГУП «Типография «Наука»
19034, Санкт-Петербург, 9 линия, 12



ISBN 978-5-93929-176-7



9 785939 291767 >