

Гребенюк А.Н.<sup>1,2</sup>, Быков В.Н.<sup>3</sup>

## Оксид углерода: современные подходы к лечению острых отравлений (обзор литературы)

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)», 141701, г. Долгопрудный Московской области, Российская Федерация

**Введение.** Оксид углерода (угарный газ, СО) – одна из наиболее частых причин химических поражений и основной токсический фактор смерти людей на пожарах. Механизм токсического действия СО, связанный с образованием карбоксигемоглобина и развитием гипоксии, определяет быстрое развитие клинической картины острой интоксикации и необходимость экстренного оказания первой и медицинской помощи отравленным.

**Материал и методы.** Материалом для анализа послужили источники литературы, реферированные в библиографических базах eLIBRARY.ru, PubMed, Scopus.

**Результаты.** Первая помощь основана на быстром удалении пострадавшего из очага пожара или другой зоны с повышенной концентрацией СО и скорейшим обеспечением его кислородом. В ходе медицинской эвакуации необходимо проводить непрерывную ингаляцию 80–100% кислородом, обеспечить покой и согревание пострадавшего. В приёмном отделении больницы должна быть продолжена ингаляция кислорода и поддерживающая терапия, выполнены клинико-лабораторные диагностические мероприятия, направленные на оценку степени тяжести интоксикации, выявление осложнений и сопутствующей патологии. В случае тяжёлых отравлений СО оказание медицинской помощи пострадавшим продолжается в отделении реанимации и интенсивной терапии или в отделении оксигенотерапии. Основным антидотом при отравлении СО является кислород, который может применяться в двух вариантах – нормобарическая или гипербарическая оксигенация. В качестве фармакологического антидота СО используется цинка бисвинилимидазола диацетат (ацизол), применение которого позволяет ускорить распад карбоксигемоглобина, улучшить кислородсвязывающие и газотранспортные свойства крови, а также диссоциацию оксигемоглобина в тканях. Наряду с антидотами, важную роль в лечении отравлений СО играет патогенетическая и симптоматическая терапия, направленная на профилактику и лечение токсической энцефалопатии, отёка мозга, когнитивной дисфункции, токсической миокардиопатии и аритмии, профилактику пневмоний, возмещение энергетических потребностей организма и др.

**Заключение.** Дальнейшее совершенствование существующих средств и методов лечения интоксикаций, разработка и внедрение в медицинскую практику новых антидотов позволит повысить эффективность лечебных мероприятий, сократить число летальных исходов и инвалидизации после острых отравлений оксидом углерода.

**Ключевые слова:** оксид углерода; отравление; первая помощь; неотложная медицинская помощь; антидот; лечение

**Для цитирования:** Гребенюк А.Н., Быков В.Н. Оксид углерода: современные подходы к лечению острых отравлений (обзор литературы). *Токсикологический вестник*. 2021; 29(5): 17-24. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-5-17-24>

**Для корреспонденции:** Гребенюк Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: grebenyuk\_an@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов:** Гребенюк А.Н. – концепция и дизайн исследования; сбор материала в библиографических базах; обработка и анализ материала; написание текста; редактирование; Быков В.Н. – сбор материала в библиографических базах; обработка и анализ материала; редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила в редакцию 09 июня 2021 / Принята в печать 15 сентября 2021 / Опубликовано 30 октября 2021

Grebenyuk A.N.<sup>1,2</sup>, Bykov V.N.<sup>3</sup>

# Carbon monoxide: modern concepts to the treatment of acute poisonings (literature review)

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), Saint Petersburg, 197022 Russian Federation;<sup>2</sup>Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, 197376 Russian Federation;<sup>3</sup>The Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Dolgoprudny, Moscow Region, 141701 Russian Federation

**Introduction.** Carbon monoxide (CO) is one of the most common causes of chemical injuries and the main toxic factor in the people death in fires. The mechanism of the toxic effect of CO, associated with the formation of carboxyhemoglobin and the development of hypoxia, determines the rapid development of the clinical picture of acute intoxication and the need for emergency first aid and medical care to the poisoned.

**Material and methods.** Literature sources, summarized in the bibliographic databases eLIBRARY.RU, PubMed and Scopus, were the material for analysis.

**Results.** First aid is based on quickly removing the victim from the fire zone or other area with a high concentration of CO and providing him with oxygen as soon as possible. During medical evacuation, it is necessary to carry out continuous inhalation of 80–100% oxygen, to ensure rest and warmth of the victim. In the emergency department of the hospital, oxygen inhalation and maintenance therapy should be continued, clinical and laboratory diagnostic measures aimed at assessing the severity of intoxication, identifying complications and concomitant pathology should be performed. In the case of severe CO poisoning, medical care continues to be provided to the victims in the intensive care unit or in the oxygen-barotherapy unit. The main antidote for CO poisoning is oxygen, which can be used in two versions – normobaric or hyperbaric oxygenation. As a pharmacological antidote to CO, zinc bisvinylimidazole diacetate (acizol) which can accelerate the breakdown of carboxyhemoglobin, improve the oxygen-binding and gas-transport properties of blood, as well as the dissociation of oxyhemoglobin in tissues is used. Along with antidotes, an important role in the treatment of CO poisoning is played by pathogenetic and symptomatic therapy aimed at the prevention and treatment of toxic encephalopathy, brain edema, cognitive dysfunction, toxic myocardiodystrophy and arrhythmia, prevention of pneumonia, correction of the acid-base state, compensation of the energy needs of the body, etc.

**Conclusion.** Further improvement of existing means and methods for the treatment of intoxication, the development and introduction of new antidotes into medical practice will increase the effectiveness of therapeutic measures, reduce the number of deaths and disabilities after acute poisoning with carbon monoxide.

**Keywords:** *carbon monoxide; poisoning; first aid; emergency medical care; antidote; treatment*

**For citation:** Grebenyuk A.N., Bykov V.N. Carbon monoxide: modern concepts to the treatment of acute poisonings (literature review). *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(5): 17-24.

DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-5-17-24> (In Russian)

**For correspondence:** Alexander N. Grebenyuk, M.D., Professor, Professor of Mobilization Preparation of Health Care and Disaster Medicine Department of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. E-mail: [grebenyuk\\_an@mail.ru](mailto:grebenyuk_an@mail.ru)

## Information about the authors:

Grebenyuk A.N., <https://orcid.org/0000-0002-9381-194X>

Bykov V.N., <https://orcid.org/0000-0001-5755-4045>

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

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Author contribution:** *Grebenyuk A.N.* – the concept and design of the study; collection of material in bibliographic databases; material analysis; writing the text of the article; editing; preparation of the article for publication; *Bykov V.N.* – collection of material in bibliographic databases; material analysis; editing the text of the article. *All co-authors* – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: June 9, 2021 / Accepted: September 15, 2021 / Published: October 30, 2021

## Введение

Оксид углерода (монооксид углерода, оксид углерода (II), угарный газ, CO) – одна из наиболее частых причин химических поражений и основной токсический фактор гибели людей на пожарах. Несмотря на развитие общества и технологий, в XXI веке в США ежегодно регистрируется от 20 000 до 50 000 случаев острых отравлений CO, в Германии число отравленных CO колеблется от 3 500 до 4 300 [1, 2]. В середине 2000-х гг. от токсического воздействия CO в США ежегодно умирали около 2 700 человек, в 2014 г. – 1319 человек [1]. В Германии в последнее десятилетие наблюдался рост смертности от токсического воздействия CO – с 481 случая в 2010 г., 582 случаев в 2012 г. до 648 летальных исходов в 2015 г. (0,8 смертей на 100 000 населения) [2].

Механизм токсического действия CO, связанный прежде всего с образованием карбоксигемоглобина и развитием гипоксии, определяет клинические проявления острой интоксикации, в которой основные нарушения отмечаются со стороны центральной нервной системы (ЦНС) и сердечно-сосудистой системы (ССС) [3, 4]. Важность полноценного функционирования этих систем для сохранения жизнеспособности организма определяет необходимость быстрого начала мероприятий первой и медицинской помощи при острых отравлениях CO.

*Цель работы* – анализ существующих и перспективных средств и методов лечения острых отравлений оксидом углерода.

## Первая помощь

Важнейшим мероприятием первой помощи является быстрое удаление (выход, вынос) пострадавшего из очага пожара, гаража, бокса или другой зоны с повышенной концентрацией CO и скорейшее его обеспечение кислородом. Учитывая, что CO практически не поглощается активированным углём, для профилактики собственного поражения спасатели должны использовать специальные средства защиты органов дыхания – изолирующий противогаз или фильтрующий противогаз с комплектом дополнительного (гопкалитового) патрона [5]. После выноса из очага, пострадавшему необходимо обеспечить адекватное дыхание – уложить, приподняв верхнюю половину туловища, при необходимости восстановить проходимость его дыхательных

путей (устранить западение языка, удалить скопления слизи в дыхательных путях), при потере сознания и остановке дыхания следует приступить к сердечно-лёгочной реанимации. После проведения мероприятий первой помощи все пострадавшие с отравлением CO/подозрением на отравление CO должны быть в экстренном порядке доставлены в ближайшее медицинское учреждение [6]. В ходе эвакуации необходимо обеспечить покой и согревание пострадавшего, при необходимости – продолжить искусственную вентиляцию лёгких методом «рот в рот».

## Скорая, в том числе скорая специализированная медицинская помощь

При возможности медицинской эвакуации осуществляется скорая, в том числе скорая специализированная медицинская помощь, которая включает непрерывную ингаляцию 80–100% кислородом, при угнетении дыхания – аппаратную искусственную вентиляцию лёгких, при возбуждении и судорогах – внутримышечное введение противосудорожных препаратов из групп бензодиазепинов или барбитуратов [7, 8]. Ведущим элементом оказания неотложной помощи на этом этапе является именно ингаляция кислородом, которая рекомендуется всем пациентам с подозрением на отравление CO в как можно более ранние сроки после воздействия токсиканта, при этом зарубежные специалисты рекомендуют использовать 100% кислород [2, 9]. Не прекращая проведения лечебных мероприятий в ходе медицинской эвакуации, бригада скорой медицинской помощи (СМП) должна доставить пострадавшего в ближайшее лечебное учреждение (желательно, имеющее в своём составе отделение оксигенобаротерапии или располагающее другими возможностями проведения гипербарической оксигенации).

В приёмном отделении больницы (в стационарном отделении СМП) должна быть продолжена ингаляция 100% кислородом и поддерживающая терапия, выполнен ряд диагностических мероприятий, направленных на клинико-лабораторную оценку степени тяжести интоксикации, выявление осложнений и сопутствующей патологии: общий анализ крови, определение содержания карбоксигемоглобина (HbCO), сердечных ферментов и электролитов в крови, динамическое проведение

электрокардиограммы и т. д., а также определение потенциальных предикторов тяжести отравления – лактата и копептина [10–12]. Основной целью лечебно-диагностических мероприятий в стационарном отделении СМП является спасение пациента и обеспечение его жизнедеятельности, а также раннее выявление и своевременное предотвращение ближайших и отдалённых последствий интоксикации со стороны ССС и ЦНС [13].

В случае тяжёлых и крайне тяжёлых отравлений СО оказание медицинской помощи пострадавшим продолжается в отделении реанимации и интенсивной терапии и/или отделении оксигенотерапии.

## Оксигенотерапия

Специфическим антидотом при отравлении СО является кислород, который может применяться в двух основных вариантах – нормобарическая оксигенотерапия и гипербарическая оксигенация, то есть инсуфляция кислорода под давлением 1,4–3 атмосферы (0,14–0,3 мПа) [1, 14]. В обоих случаях рекомендуется использование 100% кислорода, под влиянием которого происходит вытеснение СО из периферической крови, увеличение парциального давления кислорода и, как следствие, ускорение диссоциации карбоксигемоглобина. Если в обычных условиях атмосферного воздуха период полураспада HbCO составляет около 320 мин, то при ингаляции нормобарического кислорода он уменьшается до 60–90 мин, а при проведении гипербарической оксигенации – до 20–25 мин (в реальной клинической практике – до 30–45 мин) [15, 16].

Нормобарическая оксигенотерапия относится к числу наиболее важных и доступных методов лечения отравлений СО [10, 13]. Главными условиями для её успешного применения являются раннее начало, использование 100% кислорода и продолжительность не менее 6 ч – именно такой период времени необходим для уменьшения выраженности симптомов отравления и снижения менее 10% уровня карбоксигемоглобина в крови [14, 17]. При проведении нормобарической оксигенации кислород обычно подаётся через лицевую маску со скоростью 15 л/мин. Более эффективными способами являются оксигенотерапия через высокопоточную назальную канюлю (high-flow nasal cannula – HFNC), позволяющую доставлять нагретый и увлажнённый 100% кислород

со скоростью 60 л/мин, или с помощью создания неинвазивного постоянного давления в дыхательных путях (continuous positive airway pressure, CPAP) [18–20]. Её использование позволяет повысить эффективность нормобарической оксигенации, и обеспечивает больший комфорт пациенту, а также способствует сокращению продолжительности лечения, особенно у пациентов с умеренными клиническими признаками отравления [16, 21].

Более эффективным методом лечения отравлений СО принято считать гипербарическую оксигенацию, при которой пациент находится в специальной камере и дышит 100% кислородом под избыточным давлением (обычно от 2 до 3 атм.). В качестве возможных показаний для начала гипербарической оксигенации указываются потеря сознания, возраст более 36 лет и уровень HbCO более 25 % [22].

Повышение парциального давления кислорода не только сопровождается ускорением диссоциации карбоксигемоглобина и способствует выведению СО из организма [4, 23], но и обеспечивает инициацию целого ряда различных терапевтических эффектов, таких как противовоспалительные эффекты, ингибирование перекисного окисления липидов, нейропротективное действие и др. [24–26].

Однако более высокая эффективность гипербарической оксигенации по сравнению с нормобарической признаётся не всеми исследователями. Сравнительные исследования, посвящённые оценке влияния указанных методов на показатель смертности пациентов после отравления СО, не проводились [27, 28]. Кроме того, затруднено изучение эффективности гипербарической оксигенации у пациентов с отравлением СО тяжёлой и крайне тяжёлой степени, поскольку зачастую такие состояния расцениваются в клинических исследованиях как критерии исключения [29–31].

В качестве дополнительной цели гипербарической оксигенации называется предотвращение длительной нейрокогнитивной дисфункции, хотя наличие этого эффекта не всегда подтверждается на практике [14, 32, 33]. Тем не менее, большинство исследователей рассматривают гипербарическую оксигенацию как метод выбора для лечения острых отравлений СО, особенно при комбинированных поражениях, связанных с одновременным воздействием на человека цианидов и других токсичных компонентов пожаров [15, 34, 35].



## Цинка бисвинилимидазола диацетат (ацизол)

Фармакологическим антидотом СО является цинка бисвинилимидазола диацетат, выпускающийся под торговым наименованием ацизол [36–38]. Препарат вводят по 1 мл 6% раствора в возможно более ранние сроки после воздействия монооксида углерода и других продуктов горения. В случае тяжёлого отравления ацизол вводят трёхкратно в течение 2 ч, затем по 1 мл 2 раза в сутки. Курс лечения в среднем составляет 5–7 дней. Применение препарата не должно исключать комплекса лечебных мероприятий при острых отравлениях СО и, прежде всего, ингаляций кислородом.

Высокая эффективность ацизола как средства антидотной терапии острых отравлений СО была подтверждена в ходе мультицентровых исследований, проведённых в различных медицинских учреждениях [39–43]. Показано, в частности, что при использовании ацизола в качестве лечебного антидота СО и других продуктов горения, выживаемость отравленных на пожарах людей увеличивалась в два раза, а время пребывания в стационаре сокращалось в 1,9 раза [39]. Включение ацизола в комплексную терапию интоксикаций, вызванных СО, позволяло ускорить восстановление сознания, предотвратить развитие тяжёлых токсико-гипоксических энцефалопатий у 70% больных, на треть сократить частоту развития острого психоорганического синдрома, в 2,4 раза уменьшить число пневмоний, отягощающих течение отравлений токсичными продуктами горения [37, 44].

Механизм антидотного действия ацизола основан на способности этого цинксодержащего препарата оказывать позитивное влияние на кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина, в результате чего уменьшается относительное сродство гемоглобина к СО, ускоряется распад карбоксигемоглобина, улучшаются кислородсвязывающие (снижение константы Хилла) и газотранспортные свойства крови, а также диссоциация оксигемоглобина в тканях [45–48]. Кроме того, ацизол стимулирует резервную антиоксидательную активность клеток и повышает их устойчивость к гипоксии, обладает антирадикальной активностью, индуцирует микросомальные монооксигеназы в печени, оказывает положительное влияние на содержание в крови среднемолекулярных олигопептидов,

мочевины, креатинина, активности транс-аминаз [49, 50]. На уровне организма ацизол обладает общим адаптогенным свойством, активизирует работу ЦНС, улучшает вегетомоторную и психомоторную саморегуляции, повышает физическую и операторскую работоспособность [37].

## Патогенетическая и симптоматическая терапия

Наряду с антидотами, важную роль в лечении отравлений СО играет патогенетическая и симптоматическая терапия, которую необходимо начинать как можно раньше, желательнее уже на этапе первичной медико-санитарной помощи. В фокусе этих мероприятий должно быть восстановление адекватной функции внешнего дыхания и полноценного снабжения тканей кислородом, профилактика развития токсической энцефалопатии и когнитивной дисфункции, токсической миокардиопатии и аритмии [34, 49].

Также необходимо проводить мероприятия по профилактике и лечению отёка мозга, пневмоний и других инфекционных осложнений, миоренального синдрома, коррекции кислотно-основного состояния и др. [49, 51].

Симптоматическая и поддерживающая терапия должна быть направлена на возмещение энергетических потребностей организма, что достигается внутривенным введением глюкозы, комплекса витаминов, антиоксидантов и др. [52, 53].

При развитии токсической энцефалопатии в соматогенной стадии отравления рекомендуется повторное проведение гипербарической оксигенации, применение ноотропов, метаболических средств, комплекса витаминов и адаптогенов [23]. В периоде реабилитации рекомендуются занятия лечебной физкультурой, физиотерапия, санаторно-курортное лечение, направленные прежде всего на восстановление функций головного мозга и ССС.

## Перспективные средства и методы лечения отравлений

В качестве перспективных средств и методов лечения острых отравлений СО рассматривается эритроцитарная масса [54], эритропоэтин [55, 56], рекомбинантный нейроглобин [57–59], метиленовый синий [60, 61], гидроксикобаламин с аскорбиновой кислотой [62], соединения на основе

смешанных солей кобальта (II) с кето- и меркаптокарбонными кислотами [63].

Судя по экспериментальным данным, для профилактики развития отдалённых нарушений функций ЦНС, вызванных тяжёлой интоксикацией СО, перспективно использование пептидов, в частности синтетического тетрапептида КК1 – структурного аналога первичной последовательности фрагмента адренокортикотропного гормона (Acetyl-(D-Lys)-Lys-Arg-Arg-amide) [64]. Для лечения кардиотоксических эффектов СО, особенно у пациентов с высоким риском патологии ССС, могут быть перспективны антитромбоцитарные и антикоагулянтные препараты [1, 65].

## Заключение

Подводя итоги, следует ещё раз подчеркнуть, что СО и по настоящее время остаётся одной из наиболее частых причин острых отравлений людей, приводящих к тяжёлым, а часто и летальным последствиям.

Дальнейшее совершенствование существующих средств и методов лечения, разработка и внедрение в медицинскую практику новых антидотов и средств патогенетической терапии позволит повысить эффективность лечебно-диагностических мероприятий, сократить число летальных исходов и инвалидизации после острых отравлений оксидом углерода.

## ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1, 2, 4, 9–22, 24–28, 30–31, 33, 35, 48, 53–62, 53–62, 65 см. в References)

1. Тиунов Л.А., Кустов В.В. *Токсикология окиси углерода*. М.: Медицина; 1980.
2. Гребенюк А.Н., Носов А.В., Мусийчук Ю.И., Рыбалко В.М. Медицинские и защитные мероприятия при химических авариях и катастрофах. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2009; 2: 14–20.
3. Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Маркизова Н.Ф., Преображенская Т.Н. Методические рекомендации по оказанию медицинской помощи личному составу при поражении продуктами горения. М.: ГВМУ МО РФ; 2012.
4. Бояринцев В.В., Гребенюк А.Н., Остапенко Ю.Н., Лодягин А.Н. Организация оказания скорой медицинской помощи при острых отравлениях химической этиологии. *Кремлёвская медицина. Клинический вестник*. 2019; 3: 117–24.
5. Вербовой Д.Н., Багненко С.Ф., Бояринцев В.В., Гребенюк А.Н., Дежурный Л.И., Евсеев М.А., Крылов В.В., Максимов Д.А., Пасечник И.Н., Пасько В.Г., Репин И.Г., Скобелев Е.И., Титарова Ю.И. *Руководство по скорой медицинской помощи при острых заболеваниях, травмах и отравлениях*. Под ред. Д.Н. Вербовой, С.Ф. Багненко, В.В. Бояринцева, В.Г. Пасько. М.–СПб.: Фолиант; 2019.
6. Зобнин Ю.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Васильев С.А., Батоцыренов Б.В., Романцов М.Г. *Отравление монооксидом углерода (угарным газом)*. Под ред. Ю.В. Зобнина. СПб.; 2011.
7. Полозова Е.В., Шилов В.В., Богачева А.С., Давыдова Е.В. Оценка эффективности гипербарической оксигенации при острых отравлениях угарным газом. *Токсикологический вестник*. 2016; 3: 33–5.
8. Леженина Н.Ф., Косоногов Л.Д., Лужников Е.А. Гипербарическая оксигенация и экстракорпоральная детоксикация в комплексном лечении энцефалопатии при острых отравлениях окисью углерода. В кн.: *Лужников Е.А., ред. Неотложная клиническая токсикология: руководство для врачей*. М.: Медпрактика; 2007: 562–7.
9. Маркизова Н.Ф., Преображенская Т.Н., Башарин В.А., Гребенюк А.Н. *Токсичные компоненты пожаров*. СПб.: Фолиант; 2008.
10. Гребенюк А.Н., Баринов В.А., Башарин В.А. Профилактика и медицинская помощь при отравлениях токсичными продуктами горения. *Военно-медицинский журнал*. 2008; 329 (3): 26–32.
11. Баринов В.А., Алексанин С.С., Радионов И.А., Шантырь И.И. Ацизол в комплексе мер защиты от токсичных продуктов горения и лечения пострадавших. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2011; 1: 14–9.
12. Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Антушевич А.Е., Башарин В.А., Бутомо Н.В., Герасимов Д.В. и соавт. *Токсикология и медицинская защита*. Под ред. А.Н. Гребенюка. СПб.: Фолиант; 2016.
13. Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Белова М.В., Леженина Н.Ф., Каштанова И.С. Первый опыт применения ацизола в комплексном лечении острых отравлений оксидом углерода. *Медицина критических состояний*. 2010; 3: 19–23.
14. Полозова Е.В., Шилов В.В., Радионов И.А. Оценка эффективности препарата ацизол при лечении острых отравлений угарным газом, осложнённых термохимическим поражением дыхательных путей. *Медицина критических состояний*. 2010; 4: 14–8.
15. Алексанин С.С., Шантырь И.И., Радионов И.А., Харламычев Е.М. Опыт применения препарата «Ацизол» сотрудниками государственной противопожарной службы МЧС России в качестве средства сохранения профессионального здоровья. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2011; 4: 20–4.
16. Ильяшенко К.К., Белова М.В., Каштанова И.С. Антидотная терапия при острых отравлениях оксидом углерода. *Терапевтический архив*. 2012; 84 (8): 75–7.
17. Полозова Е.В., Шилов В.В., Богачева А.С., Давыдова Е.В. Оценка эффективности антидотной терапии острых тяжёлых отравлений угарным газом на фоне проведения искусственной вентиляции легких. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2015; 4: 65–70.
18. Бабаниязов Х.Х., Нечипоренко С.П., Баринов В.А. Влияние ацизола на течение и исходы острых отравлений продуктами горения. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2008; 3: 201–2.
19. Урюпов О.Ю., Сумина Э.Н. Механизм противогипоксического действия соединений цинка. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1985; 5: 578–80.
20. Домнина Е.С., Скушников А.И., Воронков М.Г., Урюпов О.Ю., Тиунов Л.А., Руказенков Э.Д., Чумаков В.В., Арутюнян С.И., Соколовская Т.М., Серов В.А., Жилеев В.Т. Антидот окиси углерода: патент № 2038079, 1995 Российская Федерация, МПК6 А61К 31/315. Патентообладатель: Иркутский институт органической химии. Заявлено 14.11.1988, заявка № 4502450/14. Опубликовано 27.06.1995, Бюллетень № 18.
21. Радионов И.А., Шантырь И.И., Баринов В.А. Влияние ацизола на кинетику карбоксигемоглобина у пожарных. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2012; 2: 11–3.
22. Зобнин Ю.В., Леженина Н.Ф., Суходолова Г.Н., Зимина Л.Н., Белова М.В., Ключев А.Е., Ельков А.Н. *Токсическое действие окиси углерода: Федеральные клинические рекомендации*. Под ред. Ю.Н. Остапенко. М.: Ассоциация клинических токсикологов; 2013.
23. Шейман Б.С., Курик М.В., Волошина Н.А., Вакуленко Р.В., Сафронова И.А., Романча Т.Ю. Некоторые аспекты механизма действия гемического антигипоксанта ацизола в клинической практике и эксперименте. *Медицина неотложных состояний*. 2013; 1: 79–85.
24. Зобнин Ю.В., Провадо И.П., Петрова А.Г., Афанасьев В.В. Опыт применения цитофлавина при остром отравлении монооксидом углерода. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011; 9: 39–42.
25. Гладких В.Д., Иванов М.Б., Алехнович А.В., Баринов В.А., Баландин Н.В., Вершинина Г.В., Лапина Н.В., Мелихова М.В. *Токсикология продуктов горения. Клинико-экспериментальные аспекты*. М.: Комментарий; 2020.
26. Толкач П.Г., Башарин В.А., Гребенюк А.Н., Колобов А.А. Оценка эффективности пептида КК1 для профилактики отдалённых нарушений функций центральной нервной системы после тяжёлой интоксикации оксидом углерода в эксперименте. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2015; 13 (3): 29–34.

## REFERENCES

1. Rose J.J., Wang L., Xu Q., McTiernan C.F., Shiva S., Tejero J., Gladwin M.T. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management and future directions of therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 195 (5): 596–606.
2. Eichhorn L., Thudium M., Jüttner B. The diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2018; 115 (51–52): 863–70.
3. Tiunov L.A., Kustov V.V. *Carbon monoxide toxicology [Toxikologiya okisi ugleroda]*. Moscow: Meditsina; 1980. (in Russian)
4. Elenhorn M.J. *Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
5. Grebenyuk A.N., Nosov A.V., Musiychuk Yu.I., Rybalko V.M. Medical and protective measures in case of chemical accidents and disasters. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikologicheskie problemy bezopasnosti vchrezvychaynykh situatsiyakh*. 2009; 2: 14–20. (in Russian)

6. Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Markizova N.F., Preobrazhenskaya T.N. Methodical recommendations for the provision of medical care to personnel in case of damage by combustion products. Moscow: GVMU MO RF; 2012. (in Russian)
7. Boyarintsev V.V., Grebenyuk A.N., Ostapenko Yu.N., Lodyagin A.N. Organization of emergency medical care in acute poisoning of chemical etiology. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik*. 2019; 3: 117-24. (in Russian)
8. Verbovoy D.N., Bagnenko S.F., Boyarintsev V.V., Grebenyuk A.N., Dezhurnyy L.I., Evseev M.A., Krylov V.V., Maksimov D.A., Pasechnik I.N., Pas'ko V.G., Repin I.G., Skobelev E.I., Titarova Yu.I. *Emergency Medicine Guide for Acute Illness, Injury and Poisoning*. Eds. by D.N. Verbovoy, S.F. Bagnenko, V.V. Boyarintsev, V.G. Pas'ko. [Rukovodstvo po skoroi medicinskoj pomosh'i pri ostrih zabolovaniyah, travmah i otravleniyah]. Moscow, St. Petersburg: Foliant; 2019. (in Russian)
9. Bateman D.N. Carbon monoxide. *Medicine (Elsevier)*. 2007; 35 (11): 604-5.
10. Tanizaki S. Assessing inhalation injury in the emergency room. *Open Access Emerg. Med*. 2015; 7: 31-7.
11. Ng P.C.Y., Long B., Koyfman A. Clinical chameleons: an emergency medicine focused review of carbon monoxide poisoning. *Intern. Emerg. Med*. 2018; 13 (2): 223-9.
12. Ozkan S., Salt O., Durukan P., Sen A., Bulbul E., Duman A., Kavalci C. The relationship among plasma copeptin, carboxyhemoglobin, and lactate levels in carbon monoxide poisoning. *Hum Exp. Toxicol*. 2020; 39 (3): 311-8.
13. Wolf S.J., Maloney G.E., Shih R.D., Shy B.D., Brown M.D., American College of Emergency Physicians. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. *Ann. Emerg. Med*. 2017; 69 (1): 98-107.
14. Hampson N.B., Piantadosi C.A., Thom S.R., Weaver L.K. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012; 186 (11): 1095-101.
15. Weaver L.K., Howe S., Hopkins R., Chan K.J. Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100% oxygen at atmospheric pressure. *Chest*. 2000; 117 (3): 801-8.
16. Ozturan I.U., Yaka E., Suner S., Ozbek A.E., Alyesil C., Dogan N.O., Yilmaz S., Pekdemir M. Determination of carboxyhemoglobin half-life in patients with carbon monoxide toxicity treated with high flow nasal cannula oxygen therapy. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2019; 57 (7): 617-23.
17. Chiew A.L., Buckley N.A. Carbon monoxide poisoning in the 21<sup>st</sup> century. *Crit. Care*. 2014; 18: 221.
18. Lee P., Salhanick S.D. Carbon Monoxide Poisoning Effectively Treated with High-Flow Nasal Cannula. *Clin. Pract. Cases Emerg. Med*. 2019; 4 (1): 42-5.
19. Tomruk O., Karaman K., Erdur B., Armagan H.H., Beceren N.G., Oskay A., Bircan H.A. A New Promising Treatment Strategy for Carbon Monoxide Poisoning: High Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy. *Med. Sci. Monit*. 2019; 25: 605-9.
20. Bal U., Sönmez B.M., Inan S., İçsanlı M.D., Yilmaz F. The efficiency of continuous positive airway pressure therapy in carbon monoxide poisoning in the emergency department. *Eur. J. Emerg. Med*. 2020; 27 (3): 217-22.
21. Vargas F., Saint-Leger M., Boyer A., Bui N.H., Hilbert G. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Critical Care Subjects. *Respir. Care*. 2015; 60 (10): 1369-76.
22. Weaver L.K., Valentine K.J., Hopkins R.O. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 176 (5): 491-7.
23. Zobnin Yu.V., Savateeva-Lyubimova T.N., Kovalenko A.L., Petrov A.Yu., Vasilev S.A., Batotsyrenov B.V., Romantsov M.G. *Carbon monoxide poisoning [Otravlenie monoooksidom ugleroda (ugarnim gazom)]* Ed. by Yu.V. Zobnin. St. Petersburg; 2011. (in Russian)
24. Thom S.R., Bhopale V.M., Fisher D. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2006; 213 (2): 152-9.
25. Garrabou G., Inoriza J.M., Morén C., Olliu G., Miró Ó., Martí M.J., Cardellach F. Mitochondrial injury in human acute carbon monoxide poisoning: the effect of oxygen treatment. *J. Environ. Sci. Health. C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev*. 2011; 29 (1): 32-51.
26. Jurič D.M., Finderle Ž., Šuput D., Brvar M. The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure- and time-dependent: a study on cultured astrocytes. *Toxicol. Lett*. 2015; 233 (1): 16-23.
27. Scheinkestel C.D., Bailey M., Myles P.S., Jones K., Cooper D.J., Millar I.L., Tuxen D.V. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised controlled clinical trial. *Med. J. Aust*. 1999; 170 (5): 203-10.
28. Hampson N.B., Hauff N.M. Risk factors for short-term mortality from carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Crit. Care Med*. 2008; 36: 2523-7.
29. Polozova E.V., Shilov V.V., Bogacheva A.S., Davydova E.V. Evaluation of the effectiveness of hyperbaric oxygenation in acute carbon monoxide poisoning. *Toxicologicheskij vestnik*. 2016; 3: 33-5. (in Russian)
30. Lin C.H., Su W.H., Chen Y.C., Feng P.H., Shen W.C., Ong J.R., Wu M.Y., Wong C.S. Treatment with normobaric or hyperbaric oxygen and its effect on neuropsychometric dysfunction after carbon monoxide poisoning: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (39): e12456.
31. Casillas S., Galindo A., Camarillo-Reyes L.A., Varon J., Surani S.R. Effectiveness of Hyperbaric Oxygenation Versus Normobaric Oxygenation Therapy in Carbon Monoxide Poisoning: A Systematic Review. *Cureus*. 2019; 11 (10): e5916.
32. Lezhenina N.F., Kosonogov L.D., Luzhnikov E.A. Hyperbaric oxygenation and extracorporeal detoxification in the complex treatment of encephalopathy in acute poisoning with carbon monoxide. In: *Clinical Emergency Toxicology: A Guide for Physicians*. Ed. by E.A. Luzhnikov [Neotlozhnaya klinicheskaya toksikologiya: rukovodstvo dlya vrachej]. Moscow: Medpraktika-M; 2007: 562-7. (in Russian)
33. Gilmer B., Kilkenny J., Tomaszewski C., Watts J.A. Hyperbaric oxygen does not prevent neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning. *Acad. Emerg. Med*. 2002; 9 (1): 1-8.
34. Markizova N.F., Preobrazhenskaya T.N., Basharin V.A., Grebenyuk A.N. *Toxic components of fires [Toxic components of fires]*. St. Petersburg: Foliant; 2008. (in Russian)
35. Weaver L.K. Hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb. Med*. 2014; 41 (4): 339-54.
36. Grebenyuk A.N., Barinov V.A., Basharin V.A. Prophylaxis and medical care in poisoning by toxic burning products. *Voенно-medicinskii zhurnal*. 2008; 329 (3): 26-32. (in Russian)
37. Barinov V.A., Aleksanin S.S., Radionov I.A., Shantyr' I.I. Acizol in a complex of measures for protection against toxic combustion products and treatment of victims. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2011; 1: 14-9. (in Russian)
38. Grebenyuk A.N., Aksenova N.V., Antushevich A.E., Basharin V.A., Butomo N.V., Gerasimov D.V. et al. *Toxicology and medical protection*. Ed. by A.N. Grebenyuk [Toksikologiya i meditsinskaya zashchita. Pod red. A.N. Grebenyuk] St. Petersburg: Foliant; 2016. (in Russian)
39. Ilyashenko K.K., Luzhnikov E.A., Belova M.V., Lezhenina N.F., Kashtanova I.S. The first experience of acizol using in the complex treatment of acute poisoning with carbon monoxide. *Meditsina kriticheskikh sostoyaniy*. 2010; 3: 19-23. (in Russian)
40. Polozova E.V., Shilov V.V., Radionov I.A. Evaluation of the effectiveness of the drug acizol in the treatment of acute carbon monoxide poisoning complicated by thermochemical damage to the respiratory tract. *Meditsina kriticheskikh sostoyaniy*. 2010; 4: 14-8. (in Russian)
41. Aleksanin S.S., Shantyr' I.I., Radionov I.A., Kharlamychev E.M. The experience of using the drug "Acizol" by employees of the state fire service of the Ministry of Emergencies of Russia as a means of maintaining professional health. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2011; 4: 20-4. (in Russian)
42. Ilyashenko K.K., Belova M.V., Kashtanova I.S. Antidote therapy for acute carbon monoxide poisoning. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 84 (8): 75-7. (in Russian)
43. Polozova E.V., Shilov V.V., Bogacheva A.S., Davydova E.V. Evaluation of the effectiveness of antidote therapy for acute severe carbon monoxide poisoning against the background of mechanical ventilation. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2015; 4: 65-70. (in Russian)
44. Babaniyazov Kh.Kh., Nechiporenko S.P., Barinov V.A. The effect of acizol on the course and outcomes of acute poisoning by combustion products. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2008; 3: 201-2. (in Russian)
45. Uryupov O.Yu., Sumina E.N. The mechanism of antihypoxic action of zinc compounds. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1985; 5: 578-80. (in Russian)
46. Domnina E.S., Skushnikova A.I., Voronkov M.G., Uryupov O.Yu., Tjunov L.A., Rukazhenkov E.D., Chumakov V.V., Arutyunyan S.I., Sokolovskaya T.M., Serov V.A., Zhileev V.T. Carbon monoxide antidote. Patent No. 2038079, 1995 Russian Federation, MPK6 A61K 31/315. Patentee: Irkutsk Institute of Organic Chemistry. Stated 11/14/1988, application No. 4502450/14. Published on June 27, 1995, Bulletin No. 18. (in Russian)
47. Radionov I.A., Shantyr' I.I., Barinov V.A. The effect of acizole on the kinetics of carboxyhemoglobin in firefighters. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2012; 2: 11-3. (in Russian)
48. Aliev G., Li Y., Chubarev V.N., Lebedeva S.A., Parshina L.N., Trofimov B.A., Sologova S.S., Makhmutova A., Avila-Rodriguez M.F., Klochkov S.G., Galenko-Yaroshevsky P.A., Tarasov V.V. Application of Acyzol in the Context of Zinc Deficiency and Perspectives. *Int. J. Mol. Sci*. 2019; 20 (9): 2104.
49. Zobnin Yu.V., Lezhenina N.F., Sukhodolova G.N., Zimina L.N., Belova M.V., Klyuev A.E., El'kov A.N. *Toxic effect of carbon monoxide: Federal clinical guidelines [Toksicheskoe deystvie oksidi ugleroda: Federalnye klinicheskie rekomendatsii]*. Ed. by Yu.N. Ostapenko. Moscow: Association of Clinical Toxicologists; 2013. (in Russian)
50. Sheyman B.S., Kurik M.V., Voloshina N.A., Vakulenko R.V., Safronova I.A., Romancha T.Yu. Some aspects of the mechanisms of action of the hemic antihypoxant acizol in clinical practice and experiment. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2013; 1: 79-85. (in Russian)
51. Wilbur S., Williams M., Williams R., Scinciarillo F., Klotzbach J.M., Diamond G.L., Citra M. *Toxicological Profile for Carbon Monoxide*. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012.
52. Zobnin Yu.V., Provodov I.P., Petrova A.G., Afanas'ev V.V. Experience of using Cytoflavin in acute poisoning with carbon monoxide. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2011; 9: 39-42. (in Russian)
53. Akyol S., Gulec M.A., Erdemli H.K., Akyol O. A new therapeutic approach for carbon monoxide poisoning: Antioxidants. *Toxicology*. 2015; 336: 34-5.
54. Zengin S., Yilmaz M., Al B., Yildirim C., Yavuz E., Akcali A. Therapeutic red cell exchange for severe carbon monoxide poisoning. *J. Clin. Apher*. 2013; 28 (5): 337-40.
55. Shahsavand S., Mohammadpour A.H., Rezaee R., Behravan E., Sakhtianchi R., Moallem S.A. Effect of erythropoietin on serum brain-derived biomarkers after carbon monoxide poisoning in rats. *Iran J. Basic Med. Sci*. 2012; 15: 752-8.
56. Pang L., Bian M., Zang X.X., Wu Y., Xu D.H., Dong N., Wang Z.H., Yan B.L., Wang D.W., Zhao H.J., Zhang N. Neuroprotective effects of erythropoietin in patients with carbon monoxide poisoning. *J. Biochem. Molecular. Toxicology*. 2013; 27: 266-70.
57. Azarov I., Wang L., Rose J.J., Xu Q., Huang X.N., Belanger A., Wang Y., Guo L., Liu C., Ucer K.B., McTiernan C.F., O'Donnell C.P., Shiva S., Tejero J., Kim-Shapiro D.B., Gladwin M.T. Five-coordinate H64Q neuroglobin as a ligand-trap antidote for carbon monoxide poisoning. *Sci. Transl. Med*. 2016; 8 (368): 368ra173.
58. Rydzewski J., Nowak W. Photoinduced transport in an H64Q neuroglobin antidote for carbon monoxide poisoning. *J. Chem. Phys*. 2018; 148 (11): 115101.
59. Rose J.J., Bocian K.A., Xu Q., Wang L., DeMartino A.W., Chen X., Corey C.G., Guimarães D.A., Azarov I., Huang X.N., Tong Q., Guo L., Nouraei M., McTiernan C.F., O'Donnell C.P., Tejero J., Shiva S., Gladwin M. A neuroglobin-based high-affinity ligand trap reverses carbon monoxide-induced mitochondrial poisoning. *J. Biol. Chem*. 2020; 295 (19): 6357-1.



60. Tucker D., Lu Y., Zhang Q. From mitochondrial function to neuroprotection-an emerging role for methylene blue. *Mol. Neurobiol.* 2018; 55 (6): 5137-53.
61. Zhao N., Liang P., Zhuo X., Su C., Zong X., Guo B., Han D., Yan X., Hu S., Zhang Q., Tie X. After treatment with methylene blue is effective against delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018; 122 (5): 470-80.
62. Roderique J.D., Josef C.S., Newcomb A.H., Reynolds P.S., Somera L.G., Spiess B.D. Pre-clinical evaluation of injectable reduced hydroxocobalamin as an antidote to acute carbon monoxide poisoning. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015; 79 (4, Suppl. 2): S116-120.
63. Gladkikh V.D., Ivanov M.B., Alekhovich A.V., Barinov V.A., Balandin N.V., Ver-shinina G.V., Lapina N.V., Melikhova M.V. Toxicology of gorenje products. *Clinical and experimental aspects [Toksikologiya produktov goreniya. Kliniko-eksperimental'nye aspekty]*. Moscow: Kommentariy; 2020. (in Russian)
64. Tolkach P.G., Basharin V.A., Grebenyuk A.N., Kolobov A.A. Evaluation of the effectiveness of the KK1 peptide for the prevention of long-term dysfunctions of the central nervous system after severe intoxication with carbon monoxide in the experiment. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii.* 2015; 13 (3): 29-34. (in Russian)
65. Unlu M., Ozturk C., Demirkol S., Balta S., Malek A., Celik T., Iyisoy A. Thrombolytic therapy in a patient with inferolateral myocardial infarction after carbon monoxide poisoning. *Hum. Exp. Toxicol.* 2016; 35: 101-5.

## ОБ АВТОРАХ:

**Гребенюк Александр Николаевич (Grebenyuk Aleksandr Nikolaevich)**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ; профессор кафедры фармацевтической химии с курсом токсикологической химии и токсикологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург. E-mail: grebenyuk\_an@mail.ru

**Быков Владимир Николаевич (Bykov Vladimir Nikolaevich)**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель проекта ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», г. Москва. E-mail: bykov\_imt@mail.ru

