

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЦИЗОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ОКСИДОМ УГЛЕРОДА

### EVALUATION OF ACIZOL EFFICACY IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE CARBON MONOXIDE POISONING

*К.К. Ильяшенко, Е.А. Лужников, М.В. Белова, Н.Ф. Леженина, И.С. Каштанова*

*K.K. Ilyashenko, Ye.A. Luzhnikov, M.V. Belova, N.F. Lezhenina, I.S. Kashtanova*

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва  
N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Ацизол, отравление оксидом углерода, лечение

KEYWORDS: Acizol, carbon monoxide poisoning, treatment

**РЕЗЮМЕ:** С целью оценки эффективности Ацизола, как антидота и лечебного средства, при острых отравлениях оксидом углерода были обследованы 65 больных с указанной патологией (у 30 из них стандартное лечение было дополнено инъекциями Ацизола). Выявлено, что применение Ацизола в первые часы отравления приводило к сокращению периода полупребывания карбокси-гемоглобина в крови и более раннему восстановлению сознания пострадавших. Курсовое применение Ацизола в соматогенной стадии отравления способствовало более быстрой нормализации показателей гомеостаза, сокращению сроков лечения, частоты развития осложнений (в виде пневмонии) и летальности. Таким образом, проведенные исследования показали целесообразность включения Ацизола в комплекс лечебных мероприятий у больных с острыми отравлениями оксидом углерода в качестве антидота и патогенетического средства.

**ABSTRACT:** In order to assess the efficacy of Acizol as an antidote and therapeutic agent, 65 patients with carbon monoxide acute poisoning were examined (in 30 of them the standard treatment was supplemented by Acizol injections). It was revealed that the use of Acizol in the early hours of poisoning led to a reduction of carboxyhemoglobin half-life in the blood and to faster recovery of consciousness of the injured. Course application of Acizol at the somatogenic stage of poisoning contributed to a more rapid normalization of homeostasis, reduced the period of treatment, the incidence of complications (in the form of pneumonia) and mortality. Thus, the study has demonstrated advisability to include Acizol in the complex therapeutic measures for patients with acute carbon monoxide poisoning as an antidote and pathogenetic means.

#### ВВЕДЕНИЕ

Острые отравления оксидом углерода занимают ведущее место среди ингаляционных отравлений, а летальность от них составляет 17,5% от общего числа всех смертельных отравлений (Лужников, 1999). Особую актуальность эта проблема приобретает в связи с неуклонным ростом числа аварийных ситуаций, сопровождающихся пожаром и значительным количеством пострадавших при этом людей. В развитых странах мира при пожарах ежегодно погибает от 10 до 60 человек на миллион жителей, при этом наблюдается устойчивая тенденция к увеличению числа погибших. В России за последние годы пожары приобрели масштабы национального бедствия, что подтверждается высоким уровнем числа погибших людей, который почти в 3 раза превышает соответствующие показатели в европейских странах. Ежегодно в России регистрируется более 200 тыс. пожаров, общее количество погибших и пострадавших при которых превышает 30 тыс. человек. Согласно данным мировой статистики, до 60–70% людей погибают при пожарах именно из-за токсичных продуктов окислительной термодеструкции различных материалов. Одну из наибольших опасностей среди продуктов горения, обладающих общетоксическим действием, представляет оксид углерода, так как его выход при горении количественно во много раз выше, чем других токсичных газов (Маркизова и др., 2008).

Лечение больных с отравлениями оксидом углерода начинают на догоспитальном этапе с симптоматической терапии, которая направлена в первую очередь на восстановление адекватной функ-

ции внешнего дыхания, затем проводят мероприятия по профилактике и лечению отека легких, коррекции кислотно-основного состояния, возмещению энергетических потребностей организма, профилактике и лечению токсикогипоксической энцефалопатии и пневмонии. Специфическая антидотная терапия до настоящего времени была представлена гипербарической оксигенацией, проведение которой в ранние сроки возможно только в стационаре при наличии реанимационной барокамеры (Лужников, 1999).

В настоящее время другим направлением этиотропной терапии этого заболевания является раннее применение специфического антидота карбоксигемоглобина Ацизола (Маркизова и др., 2008).

Ацизол представляет собой комплексное соединение цинка, он препятствует образованию карбоксигемоглобина за счет влияния на кооперативное взаимодействие субъединиц гемоглобина, в результате чего уменьшается относительное сродство гемоглобина к оксиду углерода (константа Хилла уменьшается с 2,3 до 1,8), улучшаются кислородосвязывающие 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, уменьшает выраженность метаболического ацидоза. Наибольший эффект достигается при использовании Ацизола в максимально ранние сроки после интоксикации продуктами окислительной деструкции (Бабаниязов и др., 2008).

Цель исследования: оценить эффективность Ацизола при острых отравлениях оксидом углерода при использовании его в качестве антидота и лечебного средства.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования явились 65 больных в возрасте от 23 до 60 лет с острым отравлением оксидом углерода, которые находились на лечении в отделении лечения острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с 2005 по 2009 г. Из них контрольную группу составили 35 человек, которые получали стандартное лечение. В исследуемую группу вошли 30 пациентов, в комплекс лечебных мероприятий был включен Ацизол. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести заболевания. Препарат вводили внутримышечно при поступлении больных в стационар в дозе 1 мл 6% раствора. При обнаружении карбоксигемоглобина в крови через час инъекцию Ацизола повторяли, затем введение препарата продолжали в течение 10 суток в указанной дозе по 2 раза в день.

Для оценки эффективности Ацизола в комплексном лечении больных с острым отравлени-

ем оксидом углерода использовали клинические и лабораторные методы исследования.

При поступлении в стационар и на дальнейших этапах исследования оценивали уровень сознания пострадавших в баллах по шкале Глазго (БШГ). Содержание в крови карбоксигемоглобина определяли методом спектрофотометрии. Исследовали: клинический анализ крови, содержание в крови среднемoleкулярных олигопептидов (СМ) (Габриэлян и др., 1985), уровень в крови диеновых конъюгатов (ДК) (Гаврилов и др., 1987),  $\alpha$ -токоферола (ТФ) (Duggan, 1959), церулоплазмينا (Ravin, 1961), глюкозы, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина, общего белка, мочевины, креатинина. Содержание в крови карбоксигемоглобина определяли до начала лечения, через 1 ч, через 7 ч и через 1 сутки. Остальные исследования проводили при поступлении больных в стационар, на 1, 3, 5 и 10 сутки. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием стандартного пакета программ «MS Excel» методами вариационной статистики с применением критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание карбоксигемоглобина в крови пациентов исследуемой группы при поступлении в стационар колебалось от 45,7% до 11,9% и составляло  $32,1 \pm 1,1\%$ , через час после введения Ацизола его уровень составил  $15,7 \pm 1,4\%$ . Через 7 ч он был обнаружен у 10 больных в количестве  $5,3 \pm 2,4\%$  (в пределах физиологической концентрации). Содержание карбоксигемоглобина в крови больных контрольной группы в момент госпитализации имело значения от 15,5% до 36,2%, в среднем составляя  $30,9 \pm 0,9\%$ , через час оно достигало  $23,9 \pm 1,2\%$ , а через 7 ч снижалось до  $10,1 \pm 2,7\%$ .

Ацизол уменьшал полупериод пребывания в организме карбоксигемоглобина в 1,3 раза по сравнению со стандартным лечением. Следует отметить, что через час после введения Ацизола концентрация карбоксигемоглобина в исследуемой группе снижалась в 2 раза по сравнению с исходным уровнем, а в контрольной группе — в 1,5 раза.

Данные литературы свидетельствуют о том, что, когда больной вдыхает самопроизвольно обычный воздух, полупериод распада концентрации карбоксигемоглобина в крови составляет 320 мин, при вдыхании чистого кислорода под давлением 1 атм — 80 мин (Могош, 1984). Из изложенного следует, что в присутствии Ацизола возрастает скорость диссоциации карбоксигемоглобина.

У пациентов исследуемой группы быстрее, чем в контрольной, происходило повышение уровня сознания: исходно соответствующее  $9,9 \pm 1,1$  и  $10,9 \pm 1,4$  БШГ, через сутки оно повышалось до  $11,8 \pm 1,1$  и  $12,9 \pm 0,9$  БШГ ( $p > 0,05$ ) соответственно.

Курсовое применение Ацизола в соматогенной фазе отравления показало следующее: из 30 паци-

ентов исследуемой группы в период от 3 до 10 суток было выписано 14 (46,6%) человек, заболевание осложнилось пневмонией в 2 (6,7%) случаях с одним летальным исходом, летальность составила 3,3%. В контрольной группе в указанные сроки было также выписано 14 (40%) больных, в течение 1 суток скончались двое пострадавших от развившейся острой сердечно-сосудистой недостаточности. Пневмония была диагностирована у 4 (11,4%) пациентов, в 2 (5,7%) случаях наступил летальный исход.

При сравнении продолжительности лечения больных исследуемых групп, с неосложненным пневмонией течением заболевания, было установлено, что у лиц контрольной группы среднее нахождение в стационаре составило  $5,9 \pm 2,0$  дня, в исследуемой —  $3,7 \pm 0,7$  дня, т.е. в 1,6 раза меньше.

Клиническая эффективность Ацизола подтверждалась положительными результатами лабораторных исследований (табл. 1). У пациентов исследуемой группы к 10-м суткам содержание лейкоцитов в крови соответствовало норме, тогда как у лиц контрольной группы несколько превышало ее верхнюю границу и не имело достоверного различия с исходными данными. При использовании Ацизола исходно выявленная лимфоцитопения ликвидировалась к 5-м суткам от начала лечения, а в группе сравнения не достигала нижней границы нормы на всех этапах исследования. Обращает на себя внимание умеренное снижение содержания эритроцитов у пациентов обеих групп на 5-е сутки, при этом у лиц исследуемой группы к 10-м суткам оно нормализовалось, а у лиц контрольной группы происходило их дальнейшее снижение. Это касалось и изменений содержания гемоглобина. СОЭ на всех этапах исследования была выше у пациентов контрольной группы.

Результаты биохимических анализов крови (табл. 2) указывают на то, что у всех больных экзогенная интоксикация сопровождалась эндотоксикозом, менее выраженным в процессе лечения в исследуемой группе больных. Об этом свидетельствует динамика в крови СМ, общего белка, мочевины, креатинина, ферментов печени, ДК и компонентов антиоксидантной системы крови.

Благоприятное влияние Ацизола при курсовом его применении на течение и исход острых отравлений оксидом углерода, по нашему мнению, обусловлено увеличением содержания цинка в организме, который относится к важным и незаменимым для жизнедеятельности микроэлементам. Он входит в состав множества металлоферментов, участвующих в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Цинк незаменим для генной экспрессии и метаболизма нуклеиновых кислот, а соответственно и всех процессов клеточного роста и дифференциации. Он является структурным компонентом биологических мембран, клеточных рецепторов, протеинов, является мощным фактором антиоксидантной защиты, важен для синтеза

инсулина (Щеплягина, 2002). Известно, что в условиях стресса развивается его дефицит, способствующий нарушениям иммунной системы, усилению окислительного стресса, увеличению содержания цитокинов, развитию системного воспаления и инфекционных осложнений и т.д. (Wegner, 1973; Щеплягина, 2002).

Существует мнение, что в основе воздействия на организм Ацизола лежит способность цинка в комплексе с оптимальным (с точки зрения биологической активности) для него лигандом азольной группы участвовать в редокс-регуляции метаболических процессов в клетке (Бабаниязов и др., 2008).

## ВЫВОДЫ

Проведенные исследования показали целесообразность включения Ацизола в комплекс лечебных мероприятий больных с острыми отравлениями оксидом углерода в качестве антидота и патогенетического средства.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бабаниязов Х.Х., Трофимов Б.А., Нечипоренко С.П., Баринов В.А., Ильяшенко К.К., Леженина Н.Ф. Опыт изучения фармакологических свойств Ацизола в эксперименте и клинике // Микроэлементы в медицине. 2008. Т. 9, Вып. 1—2. С. 45.
- Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопросы медицинской химии. 1987. Т. 33, Вып. 12. С. 118—122.
- Лужников Е.А. Клиническая токсикология. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1999. 416 с.
- Маркизова Н.Ф., Преображенская Т.Н., Башарин В.А., Гребенюк А.Н. Токсичные компоненты пожаров. СПб.: «ООО Издательство ФОЛИАНТ», 2008. 208 с.
- Могош Г. Острые отравления. Диагноз и лечение. Бухарест: Мед. изд-во, 1984. 579 с.
- Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: метод, рекомендации. М., 1985. 18 с.
- Щеплягина Л.А., Легонькова Т.И., Моисеева Т.Ю. Клиническое значение дефицита цинка для здоровья детей: новые возможности лечения и профилактики // Русский медицинский журнал. 2002. № 16. С. 730—732.
- Duggan D.E. Spectrofluorometric determination of tocopherols // Arch Biochem Biophys. 1959, 84:116—122.
- Ravin H.A. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin // J Lab Clin Med. 1961, 58:161—168.
- Wegner T.N., Ray D.E., Lox C.D., Stott G.H. Effect of stress on serum zinc and plasma corticoid in dairy cattle // J Dairy Science. 1973, 56(6):748—752.

Таблица 1. Динамика показателей клинического анализа крови у больных с острым отравлением монооксидом углерода

Показатели	Норма	При поступлении		1-е сутки		3-е сутки		5-е сутки		10-е сутки	
		К	И	К	И	К	И	К	И	К	И
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4–9,0	10,1 ± 3,3	10,8 ± 0,9	9,3 ± 0,3	10,0 ± 0,7	7,9 ± 0,6	8,1 ± 0,5	8,9 ± 0,7	7,4 ± 1,5	9,7 ± 1,5	6,7 ± 0,9
Нейтрофилы, %	48–78	82,3 ± 6,1	86,5 ± 1,6	80,5 ± 1,8	79,9 ± 2,9	78,0 ± 4,9	74,7 ± 2,7	75,0 ± 4,7	73,8 ± 5,3	71,7 ± 1,0	65,8 ± 2,8
Лимфоциты, %	19–37	12,8 ± 4,2	14,8 ± 1,2	14,6 ± 1,9	15,0 ± 1,6	16,1 ± 3,2	17,9 ± 3,1	16,5 ± 3,1	19,8 ± 3,3	15,0 ± 2,0	25,4 ± 3,8
Эозинофилы, %	0,5–5	1	1	–	–	–	1	1	4,0 ± 1,3	1	2,0 ± 0,6
Моноциты, %	3–11	4,8 ± 2,9	5,6 ± 0,6	7,3 ± 2,9	3,5 ± 0,4	4,7 ± 0,7	5,7 ± 1,0	7,1 ± 0,7	7,2 ± 2,2	6,5 ± 0,5	7,0 ± 1,5
СОЭ, мм/ч	2–15	19,6 ± 3,7	14,6 ± 2,9	25,5 ± 5,7	14,7 ± 3,6	26,0 ± 7,5	13,5 ± 2,1	27,3 ± 7,4	31,8 ± 15,7	45,0 ± 9,2	21,1 ± 10,8
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,0–5,0	4,5 ± 0,2	4,6 ± 0,2	4,4 ± 0,2	4,4 ± 0,2	4,3 ± 0,2	4,4 ± 0,2	3,9 ± 0,2	3,6 ± 0,2	3,6 ± 0,9	4,2 ± 0,4
Гемоглобин, г/л	130–160	145 ± 8,1	149,6 ± 5,5	138 ± 8,6	141 ± 6,1	138 ± 5,5	138 ± 4,4	132,8 ± 2,4	127 ± 7,5	122 ± 10,0	128 ± 12,4
Гематокрит, %	43,0 ± 0,6	42,1 ± 1,5	46,2 ± 1,4	41,1 ± 2,4	40,8 ± 1,9	40,0 ± 0,9	41,6 ± 1,4	43,2 ± 1,9	41,4 ± 0,2	42,0 ± 0,9	39,2 ± 2,9

К – контрольная группа, И – исследуемая группа

Таблица 2. Динамика биохимических показателей крови при острых отравлениях монооксидом углерода

Показатели	Норма	При поступлении		1-е сутки		3-е сутки		5-е сутки		10-е сутки	
		К	И	К	И	К	И	К	И	К	И
СМ, у.е.	0,22 ± 0,02	0,42 ± 0,08*	0,38 ± 0,01*	0,44 ± 0,03*	0,34 ± 0,03*	0,44 ± 0,04*	0,38 ± 0,02*	0,42 ± 0,04*	0,39 ± 0,2*	0,38, ± 0,03*	0,32 ± 0,06
ДК, ΔД <sub>233</sub> , мЛМГ	0,62 ± 0,03	1,76 ± 0,2*	2,01 ± 0,2*	1,77 ± 0,1*	1,67 ± 0,13*	1,76 ± 0,03*	1,52 ± 0,14*	1,86 ± 0,3*	1,41 ± 0,3*	1,87 ± 0,01*	1,4 ± 0,3*
ТФ, мкг/мг мл	3,24 ± 0,15	4,62 ± 0,2*	4,6 ± 0,3*	6,57 ± 0,5*	4,87 ± 0,4*	7,2 ± 0,05*	4,2 ± 0,4	6,9 ± 0,5*	5,1 ± 0,8*	7,22 ± 0,01*	4,9 ± 0,8
ЩП, мг/100 мл	31,8 ± 2,1	24,7 ± 0,9	25,7 ± 1,2	30,1 ± 4,5	25,2 ± 0,98	25,2 ± 0,74	27,6 ± 0,7	25,2 ± 0,7	26,2 ± 1,5	25,3 ± 0,5	27,7 ± 1,3
Глюкоза, ммоль/л	3,5 – 6,1	5,8 ± 3,6	5,9 ± 0,5	6,6 ± 1,7	7,1 ± 0,4	6,1 ± 1,0	5,1 ± 0,3	5,3 ± 0,9	5,2 ± 0,7	4,4 ± 0,9	6,1 ± 1,6
АСТ, МЕ/л	0 – 40	76,0 ± 4,2	73,1 ± 11,7	85,2 ± 19,5	67,6 ± 9,2	93,0 ± 35,6	64,9 ± 3,6	78,6 ± 25,5	68,5 ± 21,3	87,5 ± 1,8	50,2 ± 12,6
АЛТ, МЕ/л	0 – 40	116 ± 12,4	83,6 ± 8,3	90,1 ± 7,9	75,5 ± 10,3	84,0 ± 10,8	66,9 ± 3,7	77,6 ± 10,9	42,3 ± 11,8	96,1 ± 1,8	63,2 ± 8,7
Билирубин, общ	8,5 – 20,5	10,4 ± 0,9	11,4 ± 2,3	13,6 ± 1,2	9,7 ± 2,5	16,2 ± 2,7	20,3 ± 3,9	15,7 ± 1,1	14,4 ± 4,6	5,35 ± 2,8	12,0 ± 1,6
Белок, г/л	65 – 85	67,2 ± 0,8	75,1 ± 2,2	67,3 ± 3,3	74,4 ± 3,0	69,1 ± 3,6	74,3 ± 2,8	65,8 ± 2,7	67,6 ± 9,3	60,7 ± 4,3	69,8 ± 5,1
Мочевина, ммоль/мл	1,7 – 8,3	8,1 ± 0,3	7,3 ± 0,62	10,1 ± 0,9	8,2 ± 0,8	8,9 ± 0,9	8,2 ± 0,5	10,0 ± 0,8	7,7 ± 1,4	12,9 ± 2,8	9,3 ± 0,6
Креатинин, ммоль/л	60 – 130	116,8 ± 4,9	98,1 ± 3,9	123 ± 13,2	125,6 ± 10,6	112,7 ± 12,4	99,6 ± 8,1	120,7 ± 6,4	97,3 ± 8,4	177 ± 65	93,8 ± 16,2

К – контрольная группа, И – исследуемая группа; \* достоверность различий с нормой, p &lt; 0,05