

УДК [615.9:546.13:546.171.1]:613.62

ОСТРЫЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ХЛОРОМ И АММИАКОМ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

© 2012 г. А. Г. Акимов, Ю. Ш. Халимов, *В. В. Шилов

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

*Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья,
г. Санкт-Петербург

Несмотря на то, что отравляющие вещества удушающего действия (пульмонотоксиканты) давно не используются как средство ведения войны, актуальность изучения вызванной ими патологии остается высокой.

В России насчитывается более 3 600 химически опасных объектов, а 146 городов с населением более 100 тыс. человек расположены в зонах повышенной химической опасности. Каждый год случается около 50 аварий с выбросом химических веществ.

Аммиак и хлор являются одними из самых широко распространенных синтезируемых веществ. В России ежегодно производится более 400 тыс. тонн хлора. Он активно используется в химии и нефтехимии, а также в водоочистке и целлюлозно-бумажной промышленности. Значительная часть хлора применяется для производства средств защиты растений. Производство аммиака составляет около 13 млн тонн в год. Он используется при производстве удобрений и кормов для животных, взрывчатых веществ, фармацевтических препаратов, пестицидов, текстиля, в качестве хладагента и пр. Кроме того, аммиак является основным компонентом многих распространенных бытовых чистящих и отбеливающих средств (для мытья стекол и пр.), что обуславливает частоту бытовых отравлений этим веществом — около половины всех случаев [14].

Отравления хлором и аммиаком — наиболее актуальные из возникающих вследствие техногенных аварий. Около 60 % химически опасных объектов имеют запасы аммиака и 35 % — хлора. Из общего числа химических аварий в России около 22 % связаны с утечкой аммиака, 12 % — с утечкой хлора [4].

По сообщениям Hazardous Substances Emergency Events Surveillance (HSEES), в 2009 году в США была зафиксирована 181 авария с выбросом хлора. Данные аварии являются самыми частыми на химических предприятиях (23,8 и 7,7 % от всех случаев соответственно). Аварии с хлором приводят к поражению людей в 30,9 % случаев — на втором месте после аварий с оксидом углерода (41,7 %). Количество пострадавших в авариях, сопровождающихся выбросом хлора и аммиака, составляет более $\frac{3}{4}$ от всех пострадавших в химических техногенных авариях. По расчетным данным, в случае аварии в густонаселенной местности число пораженных хлором может достичь 100 тыс. человек, 17 тыс. погибнет [62].

Более редкие аварии с выбросом хлора (по сравнению с выбросом аммиака) тем не менее приводят к более частым поражениям людей. Очевидно, это связано с большей токсичностью хлора (хлор относится ко II классу отравляющих веществ (ОВ), аммиак — к IV). По сообщению The U. S. Department of Transportation, хлор находится на первом месте по числу серьезных аварий на транспорте, сопровождающихся

В статье рассмотрены актуальные вопросы техногенных аварий, сопровождающихся выбросом хлора и аммиака. Патогенез поражений хлором в основном связан с воздействием кислот, образующихся при его взаимодействии с водой, и влиянием активных форм кислорода, приводящих к повреждению дыхательных путей, повреждению сурфактанта и оксидативному стрессу. Последствия отравления аммиаком в основном обусловлены местным действием гидроксида аммония, образующегося при взаимодействии аммиака и воды на слизистых оболочках дыхательных путей и глаз. Большие дозы аммиака ведут к активации NMDA-рецепторов и истощению запасов АТФ. Терапия поражений пульмонотоксикантами включает купирование явлений раздражения слизистых оболочек глаз и дыхательных путей, применение агонистов β -адренорецепторов, по показаниям кислорода, кортикостероидов, препаратов симптоматической терапии. Рассмотрено этапное лечение поражений.

Ключевые слова: хлор, аммиак, острые производственные отравления.

серьезным поражением людей и летальными исходами, и существенно опережает аварии с другими химическими агентами [18].

Бытовые отравления хлором не являются редкостью и составляют приблизительно четверть от поражений на производстве. Чаще всего подобные отравления возникают при взаимодействии бытовых хлорсодержащих отбеливающих или бактерицидных средств со щелочью с последующим высвобождением газообразного хлора. По данным статистики США 2009 года, среднетяжелые и тяжелые поражения хлором на производстве и в быту встречались одинаково часто — в 16 % случаев [18].

Показано, что тяжелые поражения аммиаком, как правило, получают люди, находящиеся в закрытых или полузакрытых помещениях и не имеющие возможности убежать из зоны поражения. В группе риска отравления аммиаком находятся пожарные, так как аммиак выделяется при горении нейлона, шелка, дерева и меламина.

Несмотря на более чем вековую историю отравлений пульмонотоксикантами, лечение этой патологии остается сложной научной и практической проблемой, не имеющей удовлетворительного решения и по настоящее время. Летальность токсического отека легких (ТОЛ) составляет 20–50 %, а в некоторых случаях достигает и 90 %.

Особенности поражения хлором

Биологические эффекты хлора связаны с продуктами его взаимодействия с водой, сопровождающегося образованием соляной и хлорноватистой кислот. В основе местного биологического действия хлора лежит химической (кислотный) ожог в месте контакта. Будучи водорастворимым, хлор преимущественно оседает в области верхних дыхательных путей и слизистой глаз, где и вызывает повреждение структур. Реакция на воздействие хлора в этих областях определяется концентрацией хлора, длительностью воздействия, а также содержанием воды в тканях [29]. Экспозиция хлора может быть относительно длительной, т. к. хлор обладает умеренной растворимостью в воде и может не вызывать симптомов поражения верхних дыхательных путей в течение нескольких минут [26]. Непосредственно хлор и образующаяся хлорноватистая кислота могут вступать в реакцию с компонентами дыхательного эпителия. Активация нейтрофилов и вторичная дисфункция митохондрий приводит к образованию активных форм кислорода, таких как супероксид (O_2^-), перекись водорода, гидроксильные радикалы. При этом дополнительное количество хлорноватистой кислоты может производиться из перекиси водорода с помощью миелопероксидазы нейтрофилов. Индукция синтазы окиси азота (iNOS) приводит к образованию оксида азота (NO) и пероксинитрита ($ONOO^-$). Все эти активные формы вносят вклад в дальнейшее повреждение дыхательных путей, отек, воспаление, спазм гладкой мускулатуры дыхательных путей, а также стойкое повышение их реактивности и дисфункцию внелегочных сосудов [53].

Их дальнейшее повреждение происходит в связи с активацией и миграцией нейтрофилов в дыхательном эпителии с последующим высвобождением оксидантов и протеолитических ферментов [65]. Также показано, что хлорноватистая кислота индуцирует фосфорилирование тирозина в Т- и В-лимфоцитах, индуцируя иммунологические механизмы воспалительной реакции, а также способствует продукции фактора некроза опухолей альфа в мононуклеарах периферической крови. В результате нитрования тирозина оксидом азота образуется нитротирозин, считающийся маркером оксидативного стресса. [55].

Кроме того, показано, что хлор способен взаимодействовать с низкомолекулярными антиоксидантами, к которым относятся полиамины, глутатион, аскорбиновая кислота, некоторые аминокислоты и др. [32, 57]. Это подтверждается эффективностью введения антиоксидантов при отравлении хлором [44]. Повышение фосфолипазы A_2 , наблюдаемое при повреждении клеток альвеол, приводит к повреждению сурфактанта [2, 31].

Пороговые концентрации запаха хлора, которые ощущаются человеком, составляют около 0,5 мг/м³. При концентрации хлора в воздухе 1–3 мг/м³ он начинает вызывать явления раздражения слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей.

При вдыхании значительных (свыше 15 мг/м³) концентраций хлор вызывает нарушение функции легких [24]. Концентрация хлора свыше 400 мг/м³ может вызвать отек легких.

Считается, что вдыхание относительно низких концентраций хлора приводит к более легкому поражению верхних дыхательных путей, вдыхание воздуха с высоким содержанием хлора способно чаще привести к поражению альвеол [65].

Наиболее частой формой поражения органов дыхания хлором легкой и средней степени тяжести является токсический трахеобронхит. Практически всех пострадавших беспокоит одышка, затруднение дыхания, сухой кашель, ощущение дискомфорта в груди, конъюнктивит, тахикардия [24]. Часто наблюдается головокружение, тошнота, тяжесть в голове [47]. Отслоившийся эпителий, продукты распада клеток, отек слизистой, реактивный спазм гладких мышц обуславливают частые явления бронхообструкции. В большей степени она отмечается у лиц с гиперреактивностью бронхов.

При благоприятном течении и адекватном лечении токсический бронхит, как правило, разрешается в течение 1–2 недель. В ряде случаев течение трахеобронхита может осложниться бактериальной инфекцией с развитием пневмоний.

При глубоком проникновении хлора в трахеобронхиальное дерево наблюдается непосредственное поражение альвеол и альвеолярно-капиллярной мембраны. Повреждение пневмоцитов 1-го типа сопровождается повышением проницаемости альвеолярной стенки для воды, макромолекул и форменных элементов крови. Избирательное действие хлора на

пневмоциты 2-го типа приводит к снижению или полному прекращению секреции сурфактанта.

Помимо непосредственного повреждения пневмоцитов, возникают и другие факторы развития ТОЛ, которые не являются специфическими и действуют при поражении всеми пульмонотоксикантами. Следует отметить, что в отличие от кардиогенного отека легких, в ТОЛ ведущая роль принадлежит непосредственному повреждению легочной мембраны.

Подробно патогенез ТОЛ рассмотрен в монографии П. А. Торкунова и П. Д. Шабанова [8].

Наиболее существенные механизмы патогенеза ТОЛ представлены на рисунке.

По статистике, при авариях, сопровождающихся выбросом хлора, ТОЛ развивается у 3–4 % от всех пострадавших при промышленных авариях с выбросом хлора. Обычно он развивается в течение ближайших 8 часов после отравления. Однако нельзя исключить и более позднее, до суток включительно, развитие респираторного дистресс-синдрома.

На начальных этапах развития ТОЛ в нижних (особенно в задних нижних) отделах легких появляются звучные мелкопузырчатые хрипы, число которых по мере развития отека увеличивается. В дальнейшем появляются средние- и крупнопузырчатые хрипы, иногда дыхание становится клокочущим. Дыхание становится затрудненным, поверхностным и учащен-

ным (до 30–40 в мин). Глубокий вдох почти невозможен и сопровождается вытягиванием межреберных промежутков. Пострадавших продолжает беспокоить мучительный кашель, сохраняются симптомы трахеобронхита. Кашель становится влажным — начинает выделяться серозная пенная мокрота. Последняя от примеси крови иногда окрашена в розовый цвет. Пульс учащается до 120–140 уд. в мин. Характерно опущение нижней границы легких как проявление острой эмфиземы. При аускультации в начале отека выслушивается жесткое и ослабленное дыхание, в нижних отделах — крепитация. В дальнейшем — разнокалиберные влажные хрипы, шумное дыхание. Хрипы слышны на расстоянии. Начинается обильное выделение жидкой пенистой мокроты, количество которой может быть весьма variably.

В этот период возможны тромбэмболические осложнения (чаще) [60], а также острая асфиксия вспенившимся экссудатом («утопление на суше»). Если в это время не наступает гибель, то постепенно начинается обратное развитие отека. Уменьшаются цианоз, одышка и количество выделяемой мокроты, сокращается количество и распространенность влажных хрипов, на исходном (до поражения) уровне устанавливаются цифры эритроцитов и гемоглобина. Однако в связи с частым присоединением вторичной инфекции период ранней реконвалесценции может

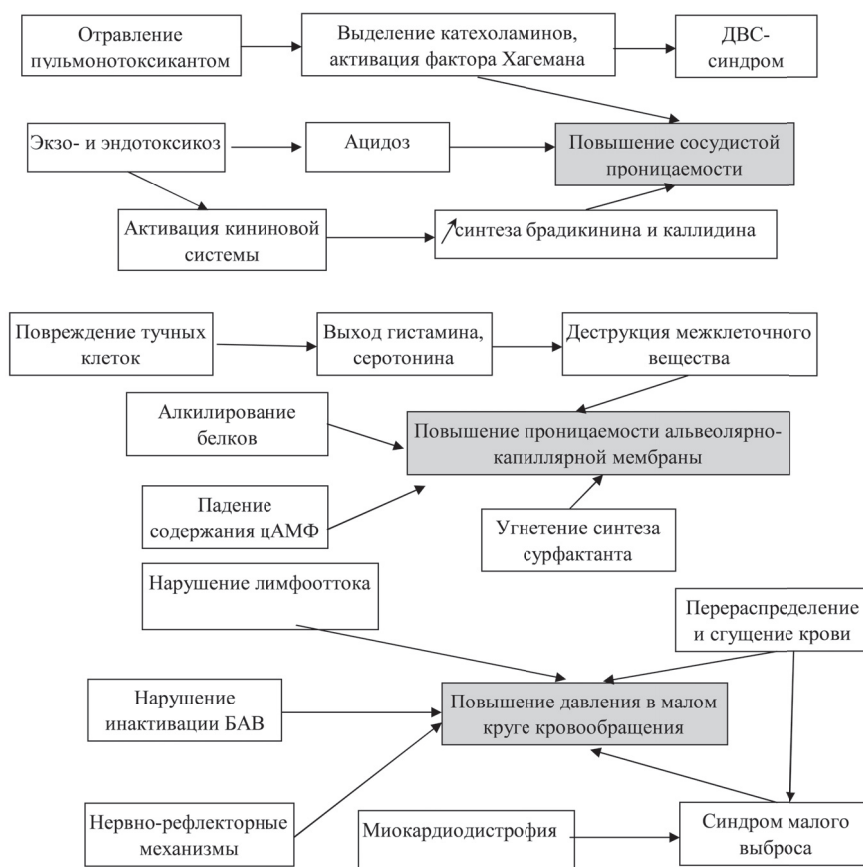


Схема патогенеза токсического отека легких

Примечание. ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови; БАВ — биологически активные вещества.

растягиваться до 15–20 суток. Указывается, что летальные исходы как от самого отравления хлором, так и ближайших его осложнений при должном лечении не превышают 1 % [65].

Ранние осложнения появляются в периоде выраженных клинических проявлений. В результате нарушений как общей, так и местной (в легких) резистентности организма часто развивается вторичная инфекция – стафилококковая и стрептококковая (вторичные гнойные трахеобронхиты, бронхолиты, пневмонии). Диагностика пневмоний, наиболее частого осложнения, затруднена наличием явлений отека легких на той или иной стадии развития. На развитие пневмонии указывает отсутствие положительной динамики в течение 3–5 суток болезни, ухудшение общего состояния, усиление кашля, появление гнойной мокроты, сохраняющийся или нарастающий лейкоцитоз в периферической крови и нарастание аускультативных явлений в легких. Следует отметить, что пневмонии не являются закономерным или даже частым следствием отека легких. В годы Первой мировой войны, до появления антибиотиков, их частота составляла около 25 %. При адекватной антибиотикопрофилактике эти цифры, видимо, намного ниже.

Из других типичных локализаций поражений хлором следует отметить глаза. Поражение органов зрения наблюдается практически во всех случаях воздействия газообразного хлора. В легких случаях явления конъюнктивита выражены умеренно и не влияют на оценку тяжести поражения. При более тяжелых воздействиях хлор повреждает эпителий и базальную мембрану конъюнктивы, при этом клетки эндотелия страдают редко. Периферические ожоги конъюнктивы и роговицы чаще заживают без каких-либо последствий. Однако центральные повреждения роговицы глаза могут привести к образованию ее язв и впоследствии рубцов.

Патологоанатомические находки при отравлении хлором являются неспецифичными. Они включают десквамацию эпителия, отек легких, возможную пневмоническую инфильтрацию, формирование гиалиновых мембран, множественные тромбозы легочной артерии и язвенный трахеобронхит, локальные участки некроза [10]. У многих погибших обнаруживается кардиомиопатия. В связи с этим обсуждается вопрос о возможных как вторичных изменениях сердца на фоне легочной гипертензии, так и первичных изменениях в сердечной мышце при отравлениях хлором [61, 62].

Особенности отравления аммиаком

Наиболее распространенным механизмом, посредством которого газообразный аммиак вызывает повреждение, является реакция взаимодействия безводного аммиака (жидкость или газ) с водой, содержащейся в тканях организма, с образованием щелочного раствора гидроксида аммония.

Подобная химическая реакция в живом организме способна привести к серьезным щелочным (калцикционным) ожогам кожи, глаз и в особенности дыхательной системы. Повреждение дыхательной системы

пропорционально глубине ингаляции, продолжительности воздействия, концентрации аммиака.

Помимо локального химического действия, аммиак влияет и на другие структуры. В частности, показано, что большие дозы аммиака ведут к активации NMDA-рецепторов (отвечающих за регуляцию транспорта катионов Na^+ , K^+ и Ca^{++}) в головном мозге. Именно чрезмерная активация этих рецепторов является причиной смерти подопытных животных при острых отравлениях аммиаком [48, 66] и предотвращается блокаторами NMDA-рецепторов [41]. Показано, что активация этих рецепторов ведет к истощению запасов аденозинтрифосфатной кислоты (АТФ), что, в свою очередь, ведет к высвобождению глутамата, активации кальциневрина и активации Na^+/K^+ -АТФазы в головном мозге, что повышает потребление АТФ. К угнетению синтеза АТФ также ведет ухудшение функций митохондрий и обмена кальция на разных уровнях.

Отмечается, что реакция взаимодействия аммиака с водой является экзотермической и способна вызывать значительные тепловые травмы, усугубляющие химическое поражение. В то же время жидкий аммиак замерзает при контакте с тканями и потенциально может вызвать обморожения, даже более глубокие, чем химический ожог.

Запах аммиака начинает ощущаться при его содержании в воздухе около 5 мг/м³. Предельно допустимая концентрация аммиака в производственных помещениях в большинстве стран 20–35 мг/м³. Концентрация вещества порядка 300–400 мг/м³ вызывают быстрое существенное раздражение слизистых оболочек. При содержании аммиака свыше 1 500 мг/м³ наблюдается кашель, возможен ларингоспазм, в зависимости от длительности нахождения в зараженной атмосфере возможно развитие ТОЛ или даже летальный исход.

При отравлении аммиаком чаще всего наблюдаются или возможны тахипноэ, слюнотечение, загродинные боли, одышка, кровохарканье, охриплость голоса, дисфагия, при поражении высокими концентрациями аммиака возможна потеря сознания. После кратковременного воздействия аммиака повреждения, как правило, ограничиваются слизистой оболочкой верхних дыхательных путей. Однако краткая экспозиция при очень высоких концентрациях может быть очень значима и может влиять на всю систему органов дыхания. Значимые поражения чаще возникают у людей, которые по тем или иным обстоятельствам не способны покинуть место аварии. Отсутствие симптомов после ингаляционного воздействия аммиака, по существу, исключает значимые последствия.

Отмечается, что люди с гиперреакцией бронхов, наблюдаемой, в частности, при бронхиальной астме, особенно чувствительны к ингаляции аммиака.

Попадание аммиака в пищевод и желудок также может вызвать химический ожог этих органов. По статистике, пероральные отравления чаще бывают случайными (бытовыми), наблюдаются преимуще-

ственно у маленьких детей [18], у взрослых наиболее частой причиной пероральных отравлений являются суицидные попытки. В отличие от пероральных, ингаляционные поражения почти всегда бывают на производстве у взрослых. Отравления бытовыми соединениями аммиака редко вызывают существенные ожоги или повреждения органов желудочно-кишечного тракта вследствие невысоких значений pH растворов, которые, как правило, меньше 12. Следует иметь в виду возможность перфорации желудка или кишечника вследствие перорального отравления. Наиболее часто подобное осложнение наблюдается через 24–72 часа после отравления.

При воздействии на кожу аммиака возникают щелочные ожоги — желтые, мыльные и мягкие по фактуре. При концентрациях аммиака 7–14 г/м³ возникает эритематозный дерматит, при больших значениях — буллезный. В случае глубоких ожогов концентрированными растворами происходит глубокий некроз кожи, она становится черной и жесткой.

При попадании раствора аммиака в глаза отмечается быстрое и глубокое проникновение последнего в структуры органа зрения. В тяжелых случаях это приводит к разрушению внутренней структуры в течение 2–3 минут, что проявляется в перфорации глазного яблока. Аммиак вызывает более выраженное повреждение эпителия роговицы и хрусталика, чем другие щелочи. Кроме указанных симптомов наблюдается повышение внутриглазного давления и pH в передней камере, в результате появляется симптоматика, сходная с острой глаукомой. Другие симптомы включают воспаление радужной оболочки, отек роговицы, полурасширенный фиксированный зрачок и в конечном итоге формирование катаракты.

В некоторых публикациях есть указания на нейротропные эффекты отравления аммиаком (возбуждение, бред, угнетение сознания различной степени выраженности).

Отравление хлором и аммиаком необходимо дифференцировать: с респираторным дистресс-синдромом взрослых вследствие других причин; термическими и химическими ожогами другой этиологии; анафилаксией; эзофагитом, конъюнктивитом и блефаритом.

Последствия отравлений хлором и аммиаком

Значимой статистики последствий отравлений хлором и аммиаком нет. Считается, что в большинстве случаев незначительные воздействия этими газами проходят бесследно, хотя восстановление функции легких может занять несколько месяцев [49, 51].

Однако в ряде случаев развиваются те или иные заболевания, иногда существенно ограничивающие работоспособность пострадавших. Это, в частности, связывается с тем, что восстановление эпителия после повреждения хлором может быть неполным. Может наблюдаться субэпителиальный фиброз, гиперплазия слизистой оболочки, сохраняться гиперреактивность бронхов [13]. Повторяющиеся воздействия хлора в плавательных бассейнах являются существенным фактором риска развития бронхиальной астмы у

пловцов [15, 63]. Сходные последствия наблюдаются и при повторяющихся воздействиях небольших концентраций хлора и аммиака, содержащихся в бытовых отбеливателях и моющих средствах [14, 52].

Из последствий, наблюдаемых после острых воздействий хлора и аммиака в токсических концентрациях, наиболее частыми являются бронхиальная астма [27, 46], бронхоэктазии, фиброз [43], хронический синусит [17], хроническая обструктивная болезнь легких [23].

Есть сведения, что последствия отравления хлором в виде бронхообструкции более выражены у курильщиков, больных бронхиальной астмой или имеющих гиперреактивность бронхов [20, 24].

Высказывается гипотеза, что воздействие хлорноватистой кислоты способствует образованию провоспалительных цитокинов и хлорированных продуктов (амино- и нуклеиновые кислоты, липиды), что ведет к внелегочной эндотелиальной дисфункции [33, 53]. Доказано, что хлорноватистая кислота способствует нитрованию тирозина в нитротирозин, а повышенное содержание последнего ассоциируется с прогрессированием атеросклероза и возникновением ишемической болезни сердца [9, 56]. Рассматриваются также другие факторы возможного влияния хлора на развитие атеросклероза. В литературе встречаются единичные описания подобных явлений, которые можно было бы связать с отравлением хлором [40].

По некоторым наблюдениям, весьма частыми последствиями отравления хлором были психоневрологические расстройства [22, 38]. Механизмы этого явления не очевидны. Выдвигается гипотеза, что в результате быстрого всасывания хлора и его образовавшихся производных в легких он быстро достигает головного мозга, где проникает в астроциты и нейроны, вызывая гибель части из них [39].

Предполагается возможное влияние хлорноватистой кислоты на интенсификацию канцерогенеза [58].

Обследование пострадавших от отравления хлором и аммиаком

Обязательные лабораторные исследования при отравлении хлором и аммиаком включают общий анализ крови, азот мочевины; в случае значимых расстройств дыхания — газы крови.

Нужно иметь в виду, что уровень содержания хлора и аммиака сыворотки крови имеют небольшое значение, т. к. они слабо коррелируют с клинической картиной.

В случае серьезных ингаляционных отравлений проводится бронхоскопия. Она имеет целью выявление отека легких, обструкции воздухоносных путей, их некроза, слущивания эпителия, диффузного повреждения альвеол.

При пероральных отравлениях показания к гастроскопии четко не сформулированы. Следует иметь в виду, что после 72 часов после отравления существенно возрастает риск перфорации желудка при проведении исследования.

В качестве перспективных маркеров отравления хлором называют белки сурфактанта (SP-A, SP-D и др.), хлоротирозин, секреторные протеины клеток Клара [65].

Лечение отравлений хлором и аммиаком

Лечение отравлений пульмонотоксикантами, включая воздействия хлором и аммиаком, не является окончательно разработанным.

Основные лечения отравлений пульмонотоксикантами следующие: 1) прекращение контакта с ОВ; 2) обеспечение адекватной проходимости дыхательных путей; 3) исключение (уменьшение влияния) факторов, повышающих трансудацию жидкости из кровеносных капилляров легких в интерстициальное и альвеолярное пространство (уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК), стабилизация проницаемости аэрогематического барьера, уменьшение давления в сосудах малого круга); 4) профилактика тромбоэмболических и инфекционных осложнений.

Хлор хорошо задерживается фильтрующими противогазами. Значительные его концентрации могут быть задержаны обычной ватно-марлевой повязкой, смоченной раствором слабой щелочи или даже водой. В то же время обычные фильтрующие противогазы плохо задерживают аммиак. Поэтому при ликвидации последствий аварии необходимо пользоваться противогазами изолирующего типа. Аммиак легче воздуха и быстро улетучивается с места его выброса. Его токсические концентрации, как правило, выходят недалеко за пределы зоны выброса. Описано, что при самой крупной аварии с выбросом аммиака в Дакаре (1982) на расстоянии в 10–15 м от зоны выброса можно было находиться, только закрыв нос носовым платком [27].

Прекращение контакта с ОВ оптимальным образом достигается удалением пострадавшего из зоны воздействия вещества с последующей санитарной обработкой. Рекомендуется снять с пациента всю верхнюю загрязненную ОВ одежду и проводить мероприятия первой помощи, направленные на поддержание сердечной деятельности и дыхания. Если состояние пациента стабильное, начинают обильное промывание кожи и глаз, продолжающееся не менее 20 мин. В дальнейшем периодическое промывание осуществляется по крайней мере сутки. Помимо промывания глаз целесообразно закапывать в них каждые 2 часа 30 % раствор сульфата натрия, 1–2 % раствор новокаина или 0,5 % раствор дикаина.

Для купирования явлений раздражения органов дыхания при воздействии хлора и аммиака используют ингаляции с ментолом, местные противовоспалительные препараты. При сильном рефлексорном кашле в ранние сроки после ингаляции для снижения возбудимости дыхательного центра применяют наркотические анальгетики. При постоянном кашле в отсутствие респираторного дистресса назначается ингаляция лидокаина (4 % – 4 мл) через небулайзер [12]. При наличии выраженной ринореи местно применяются сосудосуживающие средства.

Для обеспечения проходимости дыхательных путей используются средства купирования бронхоспазма, при необходимости осуществляется санация трахеобронхиального дерева и интубация. Из бронходилатирующих препаратов наиболее доказан эффект агонистов β -адренорецепторов. Эффективность препаратов этого ряда связана и с влиянием на циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), уровень которого они способны существенно увеличивать [36]. Увеличение цАМФ стимулирует удаление жидкости из альвеол, уменьшает воспаление и обладает бронходилатирующим действием. Стимуляция транспорта жидкости из альвеол происходит путем влияния цАМФ на эпителиальные натриевые каналы альвеол через экспрессию соответствующих генов [19] и белок-регулятор мембранной проводимости хлорных каналов (CFTR). Уменьшение воспалительной реакции достигается путем уменьшения продукции медиаторов воспаления, ингибирования функции макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов. Средства, увеличивающие цАМФ, уменьшают адгезию нейтрофилов, хемотаксис и дегрануляцию. Таким образом, уменьшается влияние значимого клеточного фактора повреждения легких при ТОЛ. Показано, что лекарственные препараты, повышающие уровень цАМФ, уменьшают проницаемость эндотелия [59].

Бета-агонисты показали свою эффективность в модели на животных, уменьшая ТОЛ и способствуя быстрейшему его разрешению [45]. У людей профилактическое применение салбутамола предотвращало развитие высотного отека легких [54], а внутривенное введение этого препарата предотвращало развитие респираторного дистресс-синдрома взрослых у оперированных пациентов [50]. При поражении хлором и аммиаком рекомендуется применение салбутамола по 5 мг каждые 4 часа [25].

В настоящее время исследуются другие возможности повышения цАМФ. В частности, предложены препараты из группы ингибиторов фосфодиэстеразы (эноксимон, перфан, тадалофил), которые предотвращают деградацию цАМФ. Показано, что эти препараты обладают большей, по сравнению с β -агонистами, противовоспалительной активностью [35]. На настоящий момент опыт их применения ограничивается только экспериментальными данными. С учетом различного механизма действия перспективно совместное применение препаратов обеих групп.

При отсутствии или недостаточности эффекта указанных препаратов возможно применение атропина (1–2 мл 0,1 % раствора подкожно) или алулента (1 мл 0,5 % раствора внутримышечно) [1, 42].

Существует ограниченный положительный опыт применения небулайзерных ингаляций слабых щелочей при отравлении хлором [11] и слабых кислот при отравлении аммиаком [6]. При ингаляционном поражении хлором разумной представляется доза ингаляции в виде 3,75–5 % раствора бикарбоната, вдыхаемого через небулайзер в течение 20 мин с возможным повторением через какое-то время.

Показано, что такой вид лечения является безопасным и не имеет побочных эффектов. Ингаляцию бикарбоната через небулайзер необходимо проводить отдельно от β -агонистов в связи с вероятным взаимодействием препаратов [34]. При отравлении аммиаком в эксперименте показана эффективность ингаляций слабых кислот [7].

Обсуждается вопрос целесообразности применения кислорода. Очевидно, что его использование целесообразно при явной дыхательной недостаточности, снижении сатурации кислородом крови и периферических тканей.

Потенциально высокоэффективным средством для профилактики и лечения ТОЛ считаются стероидные гормоны.

Основные предпосылки к их применению следующие: 1) кортикостероиды повышают синтез макрокортина, который ингибирует фосфолипазу A_2 ; 2) они стабилизируют лизосомы клеток; 3) ингибируют процесс активации плазминогена; 4) уменьшают синтез протеиназ в тканевых (легочных) макрофагах; 5) способствуют реализации защитного действия простагландина E_1 ; 6) способствуют увеличению синтеза сурфактанта пневмоцитами [12].

Кроме этого кортикостероиды уменьшают бронхообструкцию, при системном применении стабилизируют центральную гемодинамику.

Возможно применение как ингаляционных форм препаратов (более предпочтительно), так и парентеральных.

Вместе с тем в настоящее время опыт применения стероидных гормонов при отравлении пульмонотоксикантами признается недостаточным. Наряду с положительными результатами их применения [28, 64] публикуются данные и об отсутствии эффекта [21, 25]. При этом указывается на возможность развития побочных эффектов препаратов этой группы (активизация инфекции, пролонгированная нервно-мышечная слабость, нарушение обмена углеводов). Однако реальные сообщения о подобных негативных реакциях отсутствуют.

Поэтому в настоящее время профилактическое и лечебное применение кортикостероидов на этапах медицинской эвакуации при тяжелых формах отравления пульмонотоксикантами, очевидно, следует считать однозначно целесообразным. Более предпочтительны ингаляционные аэрозольные формы препаратов. За первые 6 часов рекомендуется сделать 150 вдохов, т. е. использовать весь баллончик. В дальнейшем — в зависимости от клинической картины поражения. При недостаточности местного применения ингаляционных кортикостероидов применяют преднизолон парентерально. Одновременно профилактически назначаются антибиотики.

В отделении интенсивной терапии пациента обрабатывают (если это не проводилось ранее). Назначается увлажненный кислород. Пораженные с ожогом лица или ротоглотки относятся к группе высокого риска развития отека гортани. Показания

к интубации следующие: острая дыхательная недостаточность (гипоксия, гиперкапния), глубокие ожоги лица, ожоги, определенные при бронхоскопии или эндоскопии, угнетение психики [37]. При необходимости перед интубацией целесообразна предварительная седация.

При пероральных отравлениях целесообразно промывание желудка. Очевидно, что рвоту у пациентов вызывать не следует во избежание повторного прохождения химически активного токсиканта через пищевод.

Лечение развившегося ТОЛ осуществляется по общим правилам.

Применяются кортикостероиды ингаляционно и парентерально. В начальную фазу отека при повышенном артериальном давлении с целью разгрузки малого круга кровообращения возможно применение ганглиоблокаторов (пентамин, бензогексоний), однако следует помнить о возможности коллаптоидной реакции.

Другое направление — уменьшение ОЦК. Традиционно для этих целей применяются мочегонные, прежде всего быстродействующие петлевые диуретики. Из современных методов экстракорпоральной гемокоррекции предлагается ультрафильтрация. Однако следует иметь в виду, что в результате гемоконцентрации крови вязкость ее чрезвычайно повышается. Дополнительное удаление жидкой части крови еще больше увеличит вероятность тромбоэмболических осложнений, являющихся наиболее частой причиной смерти на высоте ТОЛ.

По мнению некоторых авторов, в противовес удалению жидкой части крови перспективным способом лечения ТОЛ может оказаться цитаферез. Данное предположение основывается на идее удаления биологически активных веществ, выделяемых лейкоцитами и тромбоцитами, а также улучшении реологических свойств крови, уменьшении риска тромбообразования. Представляется возможным кровопускание, служившее существенным методом лечения ТОЛ в годы Первой мировой войны [3]. С точки зрения патофизиологии процесса данное мероприятие, вероятно, вполне оправданно. Удаление части объема циркулирующей крови способствует возникновению гидремической реакции (переходу жидкости из тканей в кровяное русло), разжижению крови и уменьшению степени отека. Однако реально это мероприятие мало исследовано и противоречит психологии современного врача.

Исходя из вышеизложенных представлений опасности тромбозов при ТОЛ, всем тяжелоотравленным с клиникой ТОЛ целесообразно назначать гепарин 1,5–2 тыс. ед. каждые 1–1,5 часа (30–50 тыс. ед. в первые сутки развившегося отека) до достижения целевых значений активированного частичного тромбопластинового времени.

При наступлении альвеолярного отека больные переводятся на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с ингаляцией кислорода и противовспениваю-

щих средств. Оксигенотерапию проводят длительно. При умеренно выраженной гипоксии необходимо стремиться к минимально достаточной дозе кислорода (40–60 %). При выраженной гипоксии оправданно применение оксигенотерапии с большей дозой кислорода (до 100 %). Оптимальным является ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) 5–10 мм водного столба. В простейшем варианте ПДКВ осуществляется путем выдоха через трубку, опущенную в воду на 6–8 см.

ПДКВ способствует удлинению фазы газообмена, восстановлению проходимости дыхательных путей и растяжимости легких, расправлению ателектазированных участков, а также препятствует экссудации жидкой части крови из капилляров в полость альвеол и увеличивает диффузию кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану. Режим ПДКВ не предупреждает отека легких, однако при развивающемся отеке оказывает положительный клинический эффект и позволяет снизить концентрацию кислорода во вдыхаемой газовой смеси [30].

Перспективно использование гемоксигенации, когда кровь больного насыщается кислородом экстракорпорально через полупроницаемую мембрану гемоксигенатора.

Для уменьшения волнений, двигательного беспокойства, ощущения удушья применяется седативная терапия в сочетании с антигистаминными препаратами.

При появлении продуктивного кашля проводится комплекс мер по нормализации дренирования мокроты — кондиционирование вдыхаемого воздуха, аэрозольная терапия увлажняющими средствами (1–2 % гидрокарбоната натрия, физиологическим раствором), бронхо- и муколитическими препаратами (ацетилцистеин, амброксол и др.), противовоспалительными препаратами, механическое удаление мокроты — активное откашливание, по показаниям — санационная бронхоскопия.

При падении артериального давления главные усилия должны быть направлены на купирование синдрома малого выброса. С этой целью проводится кардиотропная поддержка негликозидными инотропными средствами, относящимися к группе агонистов β -адренорецепторов (дофамин и добутамин). Введение мочегонных в этом случае противопоказано. Применение адреналина, норадреналина, мезатона также противопоказано, так как они, резко изменяя гемодинамику (вследствие спазма сосудов большого круга), способствуют усилению отека легких.

В настоящее время проводится дальнейший поиск лекарственных препаратов, эффективных при профилактике и лечении ТОЛ. При экспериментальном отеке легких, вызванном фосгеном, хорошо зарекомендовала себя комбинация унитиола, контрикала и диклофенака натрия. По данным авторов [5], применение указанного сочетания лекарственных препаратов оказывало многостороннее действие на ТОЛ, обеспечивая при этом снижение проницаемости эрогематического

барьера для жидкости, белков и лейкоцитов, нормализацию повышенной НО-синтазы в ткани легких, увеличение общей антиоксидантной активности крови и уменьшение признаков интоксикации. Отмечается, что исключение из данной комбинации любой из ее составляющих существенно снижает ее терапевтический эффект. Возможно назначение антиоксидантов, например комплекса аскорбиновой кислоты, дефероксамина и N-ацетил-цистеина [44, 68], хотя доказательной базы пока еще недостаточно.

В эксперименте на крысах показаны положительные эффекты парентерального введения нитритов [67] и триптолида [35]. Имеются сообщения об эффективности холинолитиков, которые уменьшают гиперсаливацию и трахеобронхиальную секрецию [16, 66].

Лечение химических ожогов кожи осуществляется по общим правилам и включает промывание, введение противостолбнячной сыворотки, аналгезию, первичную хирургическую обработку.

Таким образом, отравления хлором и аммиаком, возникающие преимущественно вследствие техногенных аварий и катастроф, являются актуальной проблемой клинической медицины и службы медицины катастроф.

Список литературы

1. Бонитенко Ю. Ю., Никифоров А. М. Чрезвычайные ситуации химической природы (химические аварии, массовые отравления; медицинские аспекты). СПб. : Гиппократ, 2004. 464 с.
2. Головач О., Таганович А. Роль фосфолипаз А2 в патологии легких // Медицинский журнал. 2005. № 1. С. 3–7.
3. Санитарно-химическая защита : пособие для врачей и студентов / под ред. проф. З. М. Явич. М., 1938. 394 с.
4. Тараканова Л. И. Медицина катастроф. Петрозаводск, 2002. 160 с.
5. Торкунов П. А., Шабанов П. Д., Земляной А. В. Фармакологическая коррекция отека легких. СПб. : Элбис-СПб., 2008. 176 с.
6. Торкунов П. А., Плужников Н. Н., Варлашова М. Б. и др. Применение ингаляции кислот для лечения экспериментального отравления аммиаком // Токсикологический вестник. 2003. № 1. С. 20–25.
7. Торкунов П. А., Плужников Н. Н., Варлашова М. Б. Состояние функции внешнего дыхания крыс при поражении аммиаком и хлором // Токсикологический вестник. 2000. № 5. С. 22–24.
8. Торкунов П. А., Шабанов П. Д. Патогенез токсического отека легких. СПб. : Элбис-СПб., 2007. 176 с.
9. Щукин Ю. В., Дьячков В. А., Селезнев Е. И. Молекулярные механизмы влияния розувастатина на системный окислительный стресс и эндогенное воспаление больных с атеросклерозом // Кардиология. 2008. № 8. С. 41–45.
10. Adelson L., Kaufman J. Fatal chlorine poisoning: report of two cases with clinicopathologic correlation // American Journal of Clinical Pathology. 1971. N 4. P. 430–442.
11. Aslan S., Kandic H., Akgun M. et al. The effect of nebulized NaHCO₃ treatment on "RADS" due to chlorine gas inhalation // Inhalation Toxicology. 2006. N 11. P. 895–900.

12. Baker D. J. Critical care requirements after mass toxic agent release // *Critical Care Medicine*. 2005. N 33 (1 Suppl.). P. S66–S74.
13. Banks D. E. Workplace irritant exposures: do they produce true occupational asthma? // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2001. N 2. P. 163–168.
14. Becker M., Forrester M. Pattern of chlorine gas exposures reported to Texas poison control centers, 2000 through 2005 // *Journal of Texas Medicine*. 2008. N 3. P. 52–57.
15. Bernard A., Carbonnelle S., Dumont X., et al. Infant swimming practice, pulmonary epithelium integrity, and the risk of allergic and respiratory diseases later in childhood // *Pediatrics*. 2007. N 6. P. 1095–1103.
16. Bhalla A., Mahi S., Sharma N., Singh S. Glycopyrrrolate in toxic exposure to ammonia gas // *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*. 2011. N.1. P. 140–141.
17. Brautbar N., Wu M. P., Richter E. D. Chronic ammonia inhalation and interstitial pulmonary fibrosis: a case report and review of the literature // *Archives of Environmental Health*. 2003. N 9. P. 592–596.
18. Bronstein A. C., Spyker D. A., Cantilena L. R. Jr., Green J. L., Rumack B. H., Giffin S. L. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report // *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*. 2010. N 10. P. 979–1178.
19. Dagenais A., Denis C., Vives M. F., Girouard S., Massé C., Nguyen T., Yamagata T., Grygorczyk C., Kothary R., Berthiaume Y. Modulation of α -ENaC and α 1-Na⁺-K⁺-ATPase by cAMP and dexamethasone in alveolar epithelial cells // *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2001. N 1. P. L217–L230.
20. D'Alessandro A., Kuschner W., Wong H., Boushey H. A., Blanc P. D. Exaggerated responses to chlorine inhalation among persons with nonspecific airway hyperreactivity // *Chest*. 1996. N 2. P. 331–337.
21. de Lange D. W., Meulenbelt J. Do corticosteroids have a role in preventing or reducing acute toxic lung injury caused by inhalation of chemical agents? // *Clinical toxicology (Phila)*. 2011. N 2. P. 61–71.
22. Duncan M. A., Drociuk D., Belflower-Thomas A., et al. Follow-up assessment of health consequences after a chlorine release from a train derailment-Graniteville, SC, 2005 // *Journal of Medical Toxicology*. 2011. N 1. P. 85–91.
23. Eduard W., Pearce N., Douwes J. Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents // *Chest*. 2009. N 3. P. 716–725.
24. Evans R. B. Chlorine: state of the art // *Lung*. 2005. N 3. P. 151–167.
25. Grainge C., Rice P. Management of phosgene-induced acute lung injury // *Clinical toxicology (Phila)*. 2010. N 6. P. 497–508.
26. Greenfield R. A., Brown B. R., Hutchins J. B. Microbiological, biological, and chemical weapons of warfare and terrorism // *American Journal of the Medical Sciences*. 2002. N 6. P. 326–340.
27. Gueye L., Samb A., Ciss M., Ndoye O., Mbengue-Gaye A., Cisse F. Ammonia-gas poisoning: respiratory troubles evaluated by functional exploration // *Dakar medical journal*. 2001. N 1. P. 8–11.
28. Gunnarsson M., Walther S. M., Seidal T., et al. Effects of inhalation of corticosteroids immediately after experimental chlorine gas lung injury // *Journal of Trauma*. 2000. N 2. P. 101–107.
29. Hedges J. R., Morrissey W. L. Acute chlorine gas exposure // *Journal of the American College of Emergency Physicians*. 1979. N 2. P. 59–63.
30. Heidemann S. M., Goetting M. G. Treatment of acute hypoxemic respiratory failure caused by chlorine exposure // *Pediatr Emerg Care*. 1991 Apr. Vol. 7(2). P. 87–88.
31. Hite R., Grier B. L., Waite B. Surfactant protein B inhibits secretory phospholipase A2 hydrolysis of surfactant phospholipids // *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2012. N. 2. P. L257–L265.
32. Hoet P. H., Nemery B. Polyamines in the lung: polyamine uptake and polyamine-linked pathological or toxicological conditions // *American Journal of Physiology - Lung Cellular And Molecular Physiology*. 2000. N 3. H. L417–L433.
33. Honavar J., Samal A. A., Bradley K. M., et al. Chlorine gas exposure causes systemic endothelial dysfunction by inhibiting endothelial nitric oxide synthase-dependent signaling // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2011. N 2. P. 419–425.
34. Howard C., Ducre B., Burda A. M., et al. Management of chlorine gas exposure // *Journal of Emergency Nursing*. 2007. N 4. P. 402–404.
35. Hoyle G., Hoyle C., Chen J., et al. Identification of triptolide, a natural diterpenoid compound, as an inhibitor of lung inflammation // *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2010. N 6. P. L830–L836.
36. Hoyle G. W. Mitigation of chlorine lung injury by increasing cyclic AMP levels // *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010. N 4. P. 284–289.
37. Jones R., Wills B., Kang C. Chlorine gas: an evolving hazardous material threat and unconventional weapon // *Western Journal of Emergency Medicine*. 2010. N 2. P. 151–156.
38. Kilburn K. H. Brain but not lung functions impaired after a chlorine incident // *Industrial Health*. 2003. N 4. P. 299–305.
39. Kilburn K. H. Effects of chlorine and its cresylate byproducts on brain and lung performance // *Arch Environ Health*. 2003. N 12. P. 746–755.
40. Kose A., Kose B., Açikalin A., Gunay N., Yildirim C. Myocardial infarction, acute ischemic stroke, and hyperglycemia triggered by acute chlorine gas inhalation // *American Journal of Emergency Medicine*. 2009. N 8. P. 1022.
41. Kosenko E., Kaminskii Yu., Lopata O., Muravyov N., Felipo V. Blocking NMDA receptors prevents the oxidative stress induced by acute ammonia intoxication // *Free Radical Biology and Medicine*. 1999. N 11–12. P. 1369–1374.
42. Kosenko E. A., Kaminskii Yu. G., Korneev V. N., Luk'ianova L. D. Protective effect of M- and N-cholinergic receptor blockaders during acute ammonia poisoning // *Biull. Eksp. Biol. Med*. 1995. N 2. P. 489–492.
43. Lalić H., Djindjić-Pavčić M., Kukuljan M. Ammonia intoxication on workplace-case report and a review of literature // *Collegium Antropologicum*. 2009. N 3. P. 945–949.
44. Leustik M., Doran S., Bracher A. Mitigation of chlorine-induced lung injury by low-molecular-weight antioxidants // *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2008. N 5. P. L733–743.
45. Litvan J., Briva A., Wilson M. S., Budinger G. R., Sznajder J. I., Ridge K. M. Beta-adrenergic receptor stimulation and adenoviral overexpression of superoxide dismutase prevent the hypoxia-mediated decrease in Na,K-ATPase and alveolar fluid reabsorption // *The Journal of Biological Chemistry*. 2006. N 29. P. 19892–19898.

46. Malo J. L., L'archevêque J., Castellanos L., et al. Long-term outcomes of acute irritant-induced asthma // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009. N 10. P. 923–928.
47. Mohan A., Kumar S. N., Rao M. H. Acute accidental exposure to chlorine gas: clinical presentation, pulmonary functions and outcomes // *Indian journal of chest diseases & allied sciences*. 2010. N 3. P. 149–152.
48. Monfort P., Kosenko E., Erceg S., Canales J.-J., Felipe V. Molecular mechanism of acute ammonia toxicity: role of NMDA receptors // *Neurochemistry International*. 2002. N 2–3. P. 95–102.
49. Parrish J. S., Bradshaw D. A. Toxic inhalational injury: gas, vapor and vesicant exposure // *Respir. Care Clin. N. Am.* 2004 Mar. Vol. 10(1). P. 43–58.
50. Perkins G. D., McAuley D. F., Thickett D. R., Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006. N 3. P. 281–287.
51. Ploysongsang Y., Beach B. C., DiLisio R. E. Pulmonary function changes after acute inhalation of chlorine gas // *Southern Medical Journal*. 1982. N 1. P. 23–26.
52. Quirce S., Barranco P. Cleaning agents and asthma // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2010. N 7. P. 542–550.
53. Samal A., Honovar J., White C. R., Patel R. P. Potential for chlorine gas-induced injury in the extrapulmonary vasculature // *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010. N 4. P. N290–N293.
54. Sartori C., Allemann Y., Duplain H., Lepori M., Egli M., Lipp E., Hutter D., Turini P., Hugli O., Cook S., et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema // *New England Journal of Medicine*. 2002. N 21. P. 1631–1636.
55. Schieven G. L., de Fex H., Stephenson L. Hypochlorous acid activates tyrosine phosphorylation signal pathways leading to calcium signaling and TNFalpha production // *Antioxidants and Redox Signaling*. 2002. N 3. P. 501–507.
56. Shishehbor M. H., Aviles R. J., Brennan, et al. Association of Nitrotyrosine Levels With Cardiovascular Disease and Modulation by Statin Therapy // *Journal of the American Medical Association*. 2003. N 13. P. 1675–1680.
57. Squadrito G., Postlethwait E. M., Matalon S. Elucidating mechanisms of chlorine toxicity: reaction kinetics, thermodynamics, and physiological implications // *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2010. N 3. P. L289–L300.
58. Stanley N. R., Pattison D. I., Hawkins C. L. Ability of hypochlorous acid and N-chloramines to chlorinate DNA and its constituents // *Chemical Research in Toxicology*. 2010. N 7. P. 1293–1302.
59. Suttorp N., Weber U., Welsch T., Schudt C. Role of phosphodiesterases in the regulation of endothelial permeability in vitro // *Journal of Clinical Investigation*. 1993. N 4. P. 1421–1428.
60. Suzuki S., Sakamoto S., Maniwa K., et al. Fatal pulmonary arterial thrombosis associated with chlorine gas poisoning // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2001. N 4. P. 356–358.
61. Tian X., Tao H., Brisolara J., Chen J., et al. Acute lung injury induced by chlorine inhalation in C57BL/6 and FVB/N mice // *Inhalation Toxicology*. 2008. N 9. P. 783–793.
62. Van Sickle D., Wenck M. A., Belflower A., et al. Acute Health effects after exposure to chlorine gas released after a train derailment // *American Journal of Emergency Medicine*. 2009. N 27. P. 1–7.
63. Varraso R., Massin N., Hery M., Fradier-Dusch M., et al. Not only training but also exposure to chlorinated compounds generates a response to oxidative stimuli in swimmers // *Toxicology and Industrial Health*. 2002. N 6. P. 269–278.
64. Wang J., Winskog C., Edston E., et al. Inhaled and intravenous corticosteroids both attenuate chlorine gas-induced lung injury in pigs // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2005. N 2. P. 183–190.
65. White C. W., Martin J. G. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models // *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010. N 4. P. 257–263.
66. Wilkie M. P., Pamenter M. E., Duquette S., et al. The relationship between NMDA receptor function and the high ammonia tolerance of anoxia-tolerant goldfish // *Journal of Experimental Biology*. 2011. N 214(Pt. 24). P. 4107–4120.
67. Yadav A. K., Doran S. F., Samal A., et al. Mitigation of chlorine gas lung injury in rats by postexposure administration of sodium nitrite // *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2011. N 3. P. L362–L369.
68. Zarogiannis S. G., Jurkuvenaite A., Fernandez S. Ascorbate and deferoxamine administration after chlorine exposure decrease mortality and lung injury in mice // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2011. N 2. P. 386–392.

References

1. Bonitenko Yu. Yu., Nikiforov A. M. *Chrezvychainye situatsii khimicheskoi prirody (khimicheskie avarii, massovye otravleniya; meditsinskie aspekty)* [Chemical emergency situations (chemical accidents, mass intoxications; medical aspects)]. Saint Petersburg, 2004, 464 p. [in Russian]
2. Golovach O., Taganovich A. *Meditsinski zhurnal* [Medical Journal]. 2005, no. 1, pp. 3-7. [in Russian]
3. *Sanitarno-khimicheskaya zashchita : posobie dlya vrachei i studentov* [Sanitary-chemical protection (Guide for physicians and students)]. Z. M. Yavich (ed.). Moscow, 1938, 394 p. [in Russian]
4. Tarakanova L. I. *Meditsina katastrof* [Emergency Medicine]. Petrozavodsk, 2002, 160 p.
5. Torkunov P. A., Shabanov P. D., Zemlyanoi A. V. *Farmakologicheskaya korektsiya oteka legkikh* [Pharmacologic correction of pulmonary edema]. Saint Petersburg, 2008, 176 p. [in Russian]
6. Torkunov P. A., Pluzhnikov N. N., Varlashova M. B. i dr. *Toksikologicheskii vestnik* [Toxicological Bulletin]. 2003, no. 1, pp. 20-25. [in Russian]
7. Torkunov P. A., Pluzhnikov N. N., Varlashova M. B. *Toksikologicheskii vestnik* [Toxicological Bulletin]. 2000, no. 5, pp. 22-24. [in Russian]
8. Torkunov P. A., Shabanov P. D. *Patogeneza toksicheskogo oteka legkikh* [Toxic pulmonary edema pathogenesis]. Saint Petersburg, 2007, 176 p. [in Russian]
9. Shchukin Yu. V., D'yachkov V. A., Seleznev E. I. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2008, no. 8, pp. 41-45. [in Russian]
10. Adelson L., Kaufman J. Fatal chlorine poisoning: report of two cases with clinicopathologic correlation. *American Journal of Clinical Pathology*. 1971, no. 4, pp. 430-442.
11. Aslan S., Kandie H., Akgun M. et al. The effect of nebulized NaHCO₃ treatment on "RADS" due to chlorine gas inhalation. *Inhalation Toxicology*. 2006, no. 11, pp. 895-900.

12. Baker D. J. Critical care requirements after mass toxic agent release. *Critical Care Medicine*. 2005, no. 33 (1 Suppl.), pp. S66-S74.
13. Banks D. E. Workplace irritant exposures: do they produce true occupational asthma? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2001, no. 2, pp. 163-168.
14. Becker M., Forrester M. Pattern of chlorine gas exposures reported to Texas poison control centers, 2000 through 2005. *Journal of Texas Medicine*. 2008, no. 3, pp. 52-57.
15. Bernard A., Carbonnelle S., Dumont X., et al. Infant swimming practice, pulmonary epithelium integrity, and the risk of allergic and respiratory diseases later in childhood. *Pediatrics*. 2007, no. 6, pp. 1095-1103.
16. Bhalla A., Mahi S., Sharma N., Singh S. Glycopyrrrolate in toxic exposure to ammonia gas. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*. 2011, no.1, pp. 140-141.
17. Brautbar N., Wu M. P., Richter E. D. Chronic ammonia inhalation and interstitial pulmonary fibrosis: a case report and review of the literature. *Archives of Environmental Health*. 2003, no. 9, pp. 592-596.
18. Bronstein A. C., Spyker D. A., Cantilena L. R. Jr., Green J. L., Rumack B. H., Giffin S. L. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*. 2010, no. 10, pp. 979-1178.
19. Dagenais A., Denis C., Vives M. F., Girouard S., Massé C., Nguyen T., Yamagata T., Grygorczyk C., Kothary R., Berthiaume Y. Modulation of α -ENaC and α 1-Na⁺-K⁺-ATPase by cAMP and dexamethasone in alveolar epithelial cells. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2001, no. 1, pp. L217-L230.
20. D'Alessandro A., Kuschner W., Wong H., Boushey H. A., Blanc P. D. Exaggerated responses to chlorine inhalation among persons with nonspecific airway hyperreactivity. *Chest*. 1996, no. 2, pp. 331-337.
21. de Lange D. W., Meulenbelt J. Do corticosteroids have a role in preventing or reducing acute toxic lung injury caused by inhalation of chemical agents? *Clinical toxicology (Phila)*. 2011, no. 2, pp. 61-71.
22. Duncan M. A., Drociuk D., Belflower-Thomas A., et al. Follow-up assessment of health consequences after a chlorine release from a train derailment-Graniteville, SC, 2005. *Journal of Medical Toxicology*. 2011, no. 1, pp. 85-91.
23. Eduard W., Pearce N., Douwes J. Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents. *Chest*. 2009, no. 3, pp. 716-725.
24. Evans R. B. Chlorine: state of the art. *Lung*. 2005, no. 3, pp. 151-167.
25. Grainge C., Rice P. Management of phosgene-induced acute lung injury. *Clinical toxicology (Phila)*. 2010, no. 6, pp. 497-508.
26. Greenfield R. A., Brown B. R., Hutchins J. B. Microbiological, biological, and chemical weapons of warfare and terrorism. *American Journal of the Medical Sciences*. 2002, no. 6, pp. 326-340.
27. Gueye L., Samb A., Ciss M., Ndoye O., Mbengue-Gaye A., Cisse F. Ammonia-gas poisoning: respiratory troubles evaluated by functional exploration. *Dakar medical journal*. 2001, no. 1, pp. 8-11.
28. Gunnarsson M., Walther S. M., Seidal T., et al. Effects of inhalation of corticosteroids immediately after experimental chlorine gas lung injury. *Journal of Trauma*. 2000, no. 2, pp. 101-107.
29. Hedges J. R., Morrissey W. L. Acute chlorine gas exposure. *Journal of the American College of Emergency Physicians*. 1979, no. 2, pp. 59-63.
30. Heidemann S. M., Goetting M. G. Treatment of acute hypoxemic respiratory failure caused by chlorine exposure. *Pediatr Emerg. Care*. 1991 Apr., vol. 7(2), pp. 87-88.
31. Hite R., Grier B. L., Waite B. Surfactant protein B inhibits secretory phospholipase A2 hydrolysis of surfactant phospholipids. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2012, no. 2, pp. L257-L265.
32. Hoet P. H., Nemery B. Polyamines in the lung: polyamine uptake and polyamine-linked pathological or toxicological conditions. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2000, no. 3, pp. L417-L433.
33. Honavar J., Samal A. A., Bradley K. M., et al. Chlorine gas exposure causes systemic endothelial dysfunction by inhibiting endothelial nitric oxide synthase-dependent signaling. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2011, no. 2, pp. 419-425.
34. Howard C., Ducre B., Burda A. M., et al. Management of chlorine gas exposure. *Journal of Emergency Nursing*. 2007, no. 4, pp. 402-404.
35. Hoyle G., Hoyle C., Chen J., et al. Identification of triptolide, a natural diterpenoid compound, as an inhibitor of lung inflammation. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2010, no. 6, pp. L830-L836.
36. Hoyle G. W. Mitigation of chlorine lung injury by increasing cyclic AMP levels. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010, no. 4, pp. 284-289.
37. Jones R., Wills B., Kang C. Chlorine gas: an evolving hazardous material threat and unconventional weapon. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2010, no. 2, pp. 151-156.
38. Kilburn K. H. Brain but not lung functions impaired after a chlorine incident. *Industrial Health*. 2003, no. 4, pp. 299-305.
39. Kilburn K. H. Effects of chlorine and its cresylate byproducts on brain and lung performance. *Arch. Environ. Health*. 2003, no. 12, pp. 746-755.
40. Kose A., Kose B., Acikalin A., Gunay N., Yildirim C. Myocardial infarction, acute ischemic stroke, and hyperglycemia triggered by acute chlorine gas inhalation. *American Journal of Emergency Medicine*. 2009, no. 8, pp. 1022.
41. Kosenko E., Kaminskii Yu., Lopata O., Muravyov N., Felipo V. Blocking NMDA receptors prevents the oxidative stress induced by acute ammonia intoxication. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999, no. 11-12, pp. 1369-1374.
42. Kosenko E. A., Kaminskii Yu. G., Korneev V. N., Luk'ianova L. D. Protective effect of M- and N-cholinergic receptor blockers during acute ammonia poisoning. *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1995, no. 2, pp. 489-492.
43. Lalić H., Djindjić-Pavčić M., Kukuljan M. Ammonia intoxication on workplace-case report and a review of literature. *Collegium Antropologicum*. 2009, no. 3, pp. 945-949.
44. Leustik M., Doran S., Bracher A. Mitigation of chlorine-induced lung injury by low-molecular-weight antioxidants. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2008, no. 5, pp. L733-743.
45. Litvan J., Briva A., Wilson M. S., Budinger G. R., Sznajder J. I., Ridge K. M. Beta-adrenergic receptor stimulation and adenoviral overexpression of superoxide dismutase prevent the hypoxia-mediated decrease in Na,K-ATPase and alveolar fluid reabsorption. *The Journal of Biological Chemistry*. 2006, no. 29, pp. 19892-19898.

46. Malo J. L., L'archevêque J., Castellanos L., et al. Long-term outcomes of acute irritant-induced asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009, no. 10, pp. 923-928.
47. Mohan A., Kumar S. N., Rao M. H. Acute accidental exposure to chlorine gas: clinical presentation, pulmonary functions and outcomes. *Indian journal of chest diseases & allied sciences*. 2010, no. 3, pp. 149-152.
48. Monfort P., Kosenko E., Erceg S., Canales J.-J., Felipe V. Molecular mechanism of acute ammonia toxicity: role of NMDA receptors. *Neurochemistry International*. 2002, no. 2-3, pp. 95-102.
49. Parrish J. S., Bradshaw D. A. Toxic inhalational injury: gas, vapor and vesicant exposure. *Respir. Care Clin. N Am*. 2004 Mar., vol. 10(1), pp. 43-58.
50. Perkins G. D., McAuley D. F., Thickett D. R., Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006, no. 3, pp. 281-287.
51. Ploysongsang Y., Beach B. C., DiLisio R. E. Pulmonary function changes after acute inhalation of chlorine gas. *Southern Medical Journal*. 1982, no. 1, pp. 23-26.
52. Quirce S., Barranco P. Cleaning agents and asthma. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2010, no. 7, pp. 542-550.
53. Samal A., Honovar J., White C. R., Patel R. P. Potential for chlorine gas-induced injury in the extrapulmonary vasculature. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010, no. 4, pp. N290-N293.
54. Sartori C., Allemann Y., Duplain H., Lepori M., Egli M., Lipp E., Hutter D., Turini P., Hugli O., Cook S., et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *New England Journal of Medicine*. 2002, no. 21, pp. 1631-1636.
55. Schieven G. L., de Fex H., Stephenson L. Hypochlorous acid activates tyrosine phosphorylation signal pathways leading to calcium signaling and TNF α production. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2002, no. 3, pp. 501-507.
56. Shishehbor M. H., Aviles R. J., Brennan, et al. Association of Nitrotyrosine Levels With Cardiovascular Disease and Modulation by Statin Therapy. *Journal of the American Medical Association*. 2003, no. 13, pp. 1675-1680.
57. Squadrito G., Postlethwait E. M., Matalon S. Elucidating mechanisms of chlorine toxicity: reaction kinetics, thermodynamics, and physiological implications. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2010, no. 3, pp. L289-L300.
58. Stanley N. R., Pattison D. I., Hawkins C. L. Ability of hypochlorous acid and N-chloramines to chlorinate DNA and its constituents. *Chemical Research in Toxicology*. 2010, no. 7, pp. 1293-1302.
59. Suttorp N., Weber U., Welsch T., Schudt C. Role of phosphodiesterases in the regulation of endothelial permeability in vitro. *Journal of Clinical Investigation*. 1993, no. 4, pp. 1421-1428.
60. Suzuki S., Sakamoto S., Maniwa K., et al. Fatal pulmonary arterial thrombosis associated with chlorine gas poisoning. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2001, no. 4, pp. 356-358.
61. Tian X., Tao H., Brisolara J., Chen J., et al. Acute lung injury induced by chlorine inhalation in C57BL/6 and FVB/N mice. *Inhalation Toxicology*. 2008, no. 9, pp. 783-793.
62. Van Sickle D., Wenck M. A., Bellflower A., et al. Acute health effects after exposure to chlorine gas released after a train derailment. *American Journal of Emergency Medicine*. 2009, no. 27, pp. 1-7.
63. Varraso R., Massin N., Hery M., Fradier-Dusch M., et al. Not only training but also exposure to chlorinated compounds generates a response to oxidative stimuli in swimmers. *Toxicology and Industrial Health*. 2002, no. 6, pp. 269-278.
64. Wang J., Winskog C., Edston E., et al. Inhaled and intravenous corticosteroids both attenuate chlorine gas-induced lung injury in pigs. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2005, no. 2, pp. 183-190.
65. White C. W., Martin J. G. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010, no. 4, pp. 257-263.
66. Wilkie M. P., Pamenter M. E., Duquette S., et al. The relationship between NMDA receptor function and the high ammonia tolerance of anoxia-tolerant goldfish. *Journal of Experimental Biology*. 2011, no. 214(Pt. 24), pp. 4107-4120.
67. Yadav A. K., Doran S. F., Samal A., et al. Mitigation of chlorine gas lung injury in rats by postexposure administration of sodium nitrite. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2011, no. 3, pp. L362-L369.
68. Zarogiannis S. G., Jurkuvenaite A., Fernandez S. Ascorbate and deferoxamine administration after chlorine exposure decrease mortality and lung injury in mice. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2011, no. 2, pp. 386-392.

ACUTE OCCUPATIONAL INTOXICATIONS BY CHLORINE AND AMMONIA: CLINICAL PICTURE, DIAGNOSTICS AND TREATMENT. CURRENT CONCEPTIONS

A. G. Akimov, Yu. Sh. Khalimov, *V. V. Shilov

*Military Medical Academy named after S. M. Kirov,
*Northwest Public Health Research Center, Saint
Petersburg, Russia*

Current issues of industrial accidents resulting in chlorine and ammonia emissions have been considered in the article. In general, chlorine damage pathogenesis is related to the effect of acids generated in the process of its interaction with water, the effect of active oxygen forms, resulting in respiratory tract damage, surfactant damage and oxidative stress. Ammonia intoxication consequences are mainly caused by the local effect of ammonium hydroxide generated during interaction between ammonia and water on the airways' and ocular mucosa. High ammonia concentrations result in NMDA receptor activation and ATP amount depletion. Pulmonary toxicant damage treatment covers reduction of the airways' and ocular mucosa irritation phenomena, use of β -adrenergic receptor agonists; oxygen, corticosteroid and symptomatic medication by indications. Stage-by-stage treatment of the damage has been discussed.

Keywords: chlorine, ammonia, acute occupational intoxications

Контактная информация:

Акимов Андрей Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, Боткинская ул., д. 17

E-mail: a-and@yandex.ru