

# ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ МЕТАНОЛОМ И ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

Ассистент кафедры токсикологии и  
СМП, к.м.н. БОГДАНОВ С.И.

## РУБРИКАЦИЯ ОТРАВЛЕНИЯ СПИРТАМИ

В МКБ 10 к токсическому действию спиртов относятся следующие рубрики:

**T 51.0** – Острые отравления этанолом – нарушение сознания, вызванное разрешенными к употреблению напитками с содержанием этилового спирта более 12%, а также содержащими этанол напитками домашнего приготовления или содержащими этанол жидкостями, не предназначенные для употребления (одеколоны, гидролизный спирт, морилка для дерева). Данное состояние у больного хроническим алкоголизмом трактуется как острая алкогольная интоксикация (F10.0).

**T 51.1** – Острые отравления метанолом.

**T 51.2** – Острые отравления пропанолом.

**T 51.3** – Острые отравления сивушными маслами – смесь бутилового и амилового спиртов, обычно содержащиеся в «самогоне».

**T 51.8** – Острые отравления другими спиртами – другие спирты встречаются редко и токсикологического значения не имеют.

**T 51.9** – Острые отравления спиртом неутонченным – при затруднении в диагностике.

**NB!** Вещества, классифицированные в рубриках T 51.1 – T 51.9, а также T 52.3 (гликоли) к суррогатам алкоголя не имеют отношения, это самостоятельные химические вещества.

# **Острые отравления метанолом**

**Метанол** – это бесцветная жидкость, по цвету, вкусу и запаху не отличимая от этанола, растворяется в воде и жирах.

Применяется метанол в лакокрасочной промышленности, для получения формальдегида, синтеза различных органических соединений, денатурированного этилового спирта, как антифриз, для полировки мебели и т.д.

# Токсичность

ПДК в воздухе рабочих помещений – 250 мг/м<sup>3</sup>

При приеме внутрь:

– минимальная токсическая доза – 7-8 мл,

– минимальная летальная доза – 30 – 100 мл (для детей – 5 мл).

Смертельная концентрация в крови – 1 г/л, но летальный исход может быть и при концентрации 0,3 г/л.

Токсическая концентрация яда в крови – 0,2 г/л.

Возможны групповые и массовые отравления.

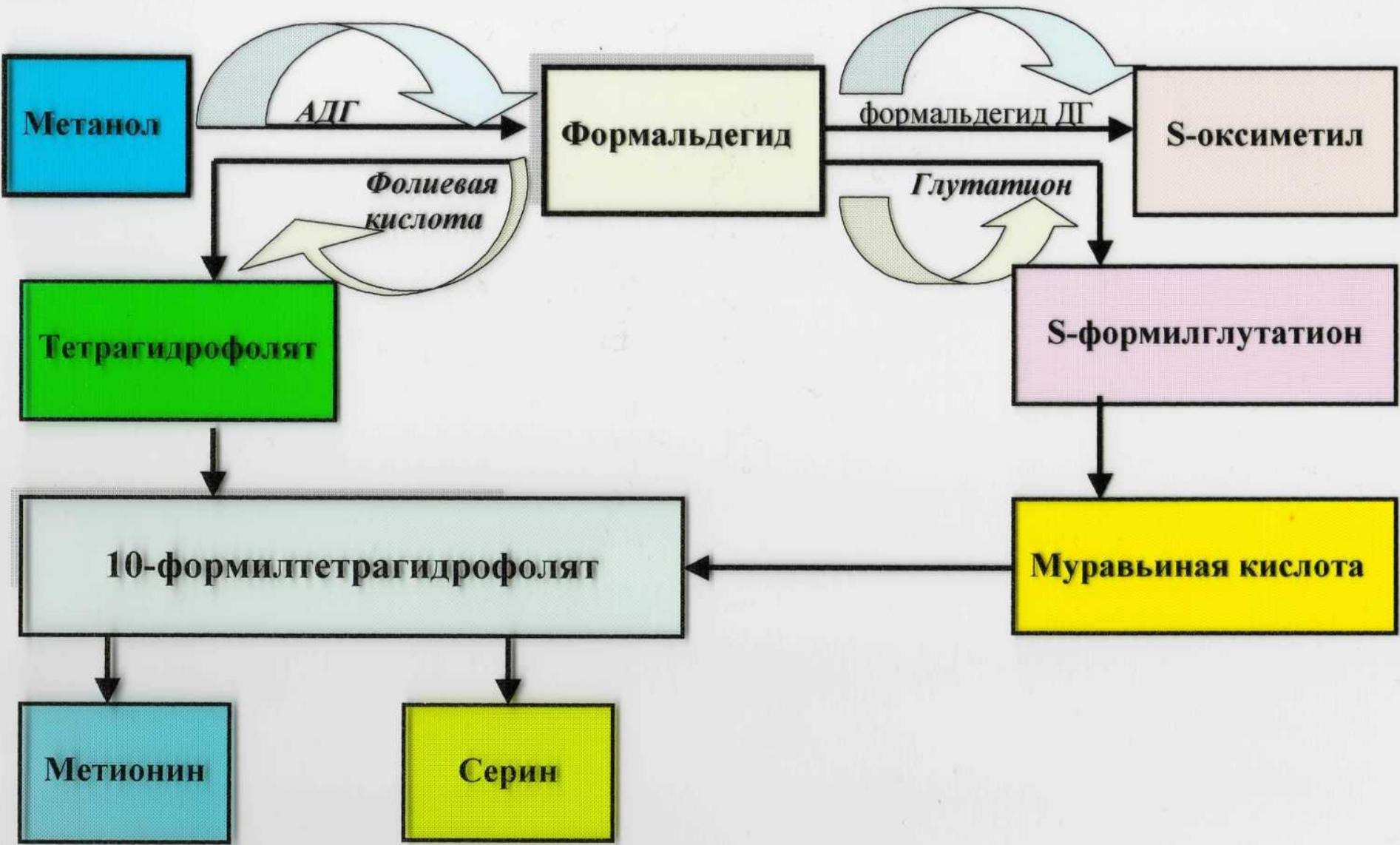
# Токсикокинетика

Всасывается метанол через дыхательные пути, кожу и пищеварительный тракт. Из пищеварительного тракта резорбируется в течение часа.

Максимальная концентрация в крови создается через 30 – 90 мин после отравления.

Яд достаточно равномерно распределяется по тканям соответственно своей водорастворимости, но максимальная концентрация обнаруживается в почках и пищеварительном тракте, минимальная – в мозге, мышцах и жировой ткани.

Метанол может обнаруживаться в биосредах в течение 3 – 5 и даже до 7 суток.



**СХЕМА ТОКСИКОКИНЕТИКИ МЕТАНОЛА**

Метанол обладает летальным синтезом.  
Метаболизм осуществляется под действием АДГ в печени, однако, АДГ окисляет метанол значительно медленнее, чем этанол (скорость окисления метанола 25 мг/кг/ч, а этанола – 100 – 175 мг/кг/ч).

Основные токсические продукты – формальдегид и муравьиная кислота.

Период полураспада метанола – при низких дозах – 14 – 27 ч., при летальных дозах – до 30 ч., при блоке АДГ этанолом – до 35 ч.

Формальдегид частично связывается с белками, но частично довольно быстро окисляется до муравьиной кислоты.

Муравьиная кислота метаболизируется медленно, и в основном выделяется с мочой на 2 – 3 сутки (до 7 суток) после отравления.

Для синтеза нетоксичного тетрагидрофолата необходима фолиевая кислота.

Пути выделения метанола: легкими – 50%, почками – 10%, почками в виде муравьиной кислоты – 20%.

# Механизм токсического действия метанола

Механизм токсического действия метанола в основном связан с образованием формальдегида и муравьиной кислоты. Они подавляют окислительное фосфорилирование, особенно в ткани мозга и сетчатке.

Вследствие накопления лактата и самой муравьиной кислоты развивается тяжелый метаболический ацидоз. Снижается уровень восстановленного глутатиона, развивается дефицит сульфгидрильных групп. Формальдегид вызывает дистрофию зрительного нерва.

# Клиника острого отравления метанолом

Выделяют несколько периодов в клинической картине отравления метанолом.

Первый – **начальный период**, развивается сразу после приема яда, - состояние сходно с алкогольным опьянением, однако оно менее выражено, чем при приеме таких же доз этанола и не достигает наркотической фазы. Больные могут отмечать недомогание, слабость, головокружение, тошноту, головную боль.

Далее в клинической картине следует **скрытый период**, продолжительность которого составляет от 1 – 2 до 12 и более часов. Удлинение латентного периода обычно связано с одновременным приемом этилового спирта, в редких случаях латентный период может достигать 3 суток, однако, в тяжелых случаях скрытого периода может не быть, опьянение может быстро смениться сном с переходом в коматозное состояние.

В период **выраженных клинических проявлений** наблюдаются следующие синдромы:

*Синдром токсического гастрита* – тошнота, повторная рвота (иногда с кровью), острая боль в животе, обычно в эпигастральной области, у 2/3 больных наблюдаются симптомы острого живота, вызванные острым панкреатитом, в т.ч. возможно развитие панкреонекроза.

*Синдром токсической энцефалопатии* – появляется головокружение, мышечная слабость, при нарастании интоксикации сознание становится спутанное, с периодами психомоторного возбуждения и судорогами. Далее наступает глубокая кома с периодами клонико-тонических судорог.

***Синдром дыхательных расстройств*** – характерны нарушения дыхания по центральному типу в связи с угнетением дыхательного центра или по смешанному типу (аспирационно-обтурационный синдром и центральный тип нарушения дыхания).

***Синдром сердечно-сосудистых расстройств*** – характерна тахикардия, которая сменяется замедлением ритма и аритмией по мере нарастания отека мозга. Быстро развивается экзотоксический шок с соответствующими клиническими проявлениями.

***Метаболические нарушения*** – очень быстро развивается декомпенсированный метаболический ацидоз, показатель рН артериальной крови может быть менее 7,0. Объективно: сухие, гиперемированные, с цианотичным оттенком кожу и слизистые, глубокое шумное (ацидотическое) дыхание. Выраженность нарушений КОС коррелирует с тяжестью отравления.

***Поражение печени и почек*** – наблюдаются в поздние сроки (через несколько суток), обычно развивается токсическая гепатопатия I-II степеней и нефропатия I степени, иногда наблюдается ОПН.

***Токсическая офтальмопатия*** – проявляется в сроки от 1 ч. до 3 суток с момента отравления, но чаще на вторые сутки. Больной чувствует мелькание мушек перед глазами, двоение, снижение остроты зрения, изменение цветоощущения, сужение полей зрения, беспокоит боль в глазах и светобоязнь. Объективно выявляется мидриаз со снижением реакции зрачков на свет, вообще мидриаз – ранний и постоянный симптом отравлений метанолом, он может наблюдаться даже в скрытый период. При исследовании глазного дна выявляется отек сетчатки и зрительного нерва, расширение вен, иногда мелкие кровоизлияния. Слепота наступает резко или прогрессивно и может быть преходящей или окончательной. На этой стадии выявляются признаки атрофии зрительного нерва.

# НЕ ПЕЙ МЕТИЛОВОГО СПИРТА!



## МЕТИЛОВЫЙ (ДРЕВЕСНЫЙ) СПИРТ—ОПАСНЫЙ ЯД

По вкусу и запаху этот спирт похож на обычный винный спирт, но достаточно выпить небольшую рюмку его, чтобы ослепнуть или даже умереть.

**Древесный спирт ничем нельзя обезвредить—он предназначен только для технических целей.**

Предупреди товарищей!

*Главное врачебно-санитарное управление НКВД  
Центральная научно-исследовательская лаборатория газовых и углеводородов*

При неблагоприятном течении больной умирает, как правило, на 1 – 2 сутки на фоне отека мозга.

При благоприятном течении характерен четвертый период – **последствия отравления**, наиболее значимые из них – энцефалопатия и стойкие нарушения зрения. Может развиваться паркинсонический синдром.

# Классификация отравления метанолом по степеням тяжести

- 1. Легкая степень.** Жалобы на недомогание, головную боль, головокружение, мелькание мушек перед глазами, снижение остроты зрения, реже – боли в животе. Имеется умеренное расширение зрачков и снижение фотореакции зрачков на свет. Продолжительность симптоматики – 3 - 5 дней, но длительно сохраняется астенизация. Зрение полностью восстанавливается.
- 2. Средняя тяжесть.** Более выраженные симптомы интоксикации. Нарушения зрения вплоть до слепоты. Снижение зрения может быть постепенным (в течение 3 – 4 дней) или быстрым (в первые сутки), равномерным или неравномерным (при слепоте на один глаз зрение вторым глазом может быть сохранено). Нарушения зрения могут быть обратимы, но в ряде случаев отмечается временное улучшение на 4 – 5<sup>е</sup> сутки с дальнейшим наступлением полной или частичной слепоты.
- 3. Тяжелая степень.** Быстро прогрессирующие нарушения сознания и зрения, дыхательные и сердечно-сосудистые расстройства (экзотоксический шок), отек мозга, острый панкреатит, декомпенсированный метаболический ацидоз, гепато- и нефропатия.

# Лечение

Включает методы выведения яда, антидотную терапию и реанимационную симптоматическую терапию. Больной должен быть максимально быстро доставлен в токсикологический центр.

Выведение яда.

1. Промывание желудка через зонд.
2. Форсированный диурез с ощелачиванием мочи (рН мочи – 7,8 – 8,0)
3. Хирургические методы детоксикации.

С целью максимально быстрого выведения яда больным с отравлением метанолом методом выбора является гемодиализ (ГД) продолжительностью 6-8 часов. Показания к проведению ГД:

- указания на прием метанола в дозе более 30 мл,
- уровень метанола в крови 0,5 г/л и более,
- декомпенсированный ацидоз
- нарушение сознания и расстройства зрения.

Сорбционные методы неэффективны

ГД ускоряет элиминацию яда в 20-40, а по некоторым данным в 60 раз. При проведении ГД период выведения яда сокращается до 2,5 – 3,5 ч. Клиренс метанола при ГД составляет 80 – 150 мл/мин. ГД показан в течение первых 2 – 3 суток, пока уровень метанола в крови не снизится до 0,1 г/л, и в крови перестанет обнаруживаться муравьиная кислота. Гемодиализу должен предшествовать подготовительный этап, включающий проведение инфузионной терапии в объеме не менее 1,5 – 2 л. для нормализации ОЦК, коррекция ацидоза, начало антидотной терапии.

В случаях декомпенсированного экзотоксического шока проводится перитонеальный диализ. Он ускоряет выведение яда в 5 – 10 раз.

# Антидотная терапия

Основным антидотом является – этиловый спирт. Необходимо поддерживать концентрацию этанола в крови 1 – 1,5 г/л, этанол вводится на протяжении первых 2 – 3 суток. Насыщающая доза этанола – 0,6-0,8 г/кг. Поддерживающая доза для алкоголиков составляет 110 мг/кг/ч, для непьющих – 66 мг/кг/ч. Во время проведения сеанса ГД дозу следует увеличить соответственно до 250 – 350 мг/кг в час диализа. Этанол вводится в/в, капельно в виде раствора 5 или 10% концентрации на 5% растворе глюкозы. До оказания квалифицированной помощи возможно пероральной введение этанола в дозе 50 мл 30% концентрации через каждые 3 ч.

В настоящее время на Западе создан и применяется конкурентный ингибитор АДГ, не обладающий, в отличие от спирта, депримирующим действием, но подавляющий АДГ в 500 – 1000 раз активнее, чем этанол. Препарат называется Fomepizol, однако, этот препарат в России пока не зарегистрирован, и, кроме того, он очень дорогостоящий.

Дополнительным антидотом является фолиевая кислота, т.к. она способствует синтезу нетоксичных метаболитов. Фолиевая кислота вводится в дозе 50 мг (1 мг/кг) через каждые 4 ч. в/в в течение 24 часов (6 раз).

# Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия схожа с лечением алкогольной интоксикацией (коррекция нарушений гемодинамики, ацидоза, нарушений дыхания), однако для коррекции ацидоза необходимы высокие дозы 4% раствора гидрокарбоната натрия (до 1 л, иногда – больше) под контролем исследования КОС.

Необходимо подключать лечение отека мозга.

# **Острые отравления этиленгликолем**

# Краткая характеристика

Этиленгликоль является двухатомным спиртом, представляет бесцветную или слегка желтоватую сиропообразную жидкость, сладковатую на вкус, без запаха, не летучую, хорошо растворимую в воде и спирте, плохо – в жирах. Этиленгликоль применяется в органическом синтезе, кожевенной, текстильной, табачной, фармацевтической, парфюмерной промышленности, используется как составная часть антифризов, тормозных жидкостей и антиобледенителей.

# Токсичность

Частое употребление этиленгликоля для алкоголизации приводит к тому, что отравления часто носят групповой и массовый характер.

Летальная доза этиленгликоля – 100 мл (1,5 мл/кг).

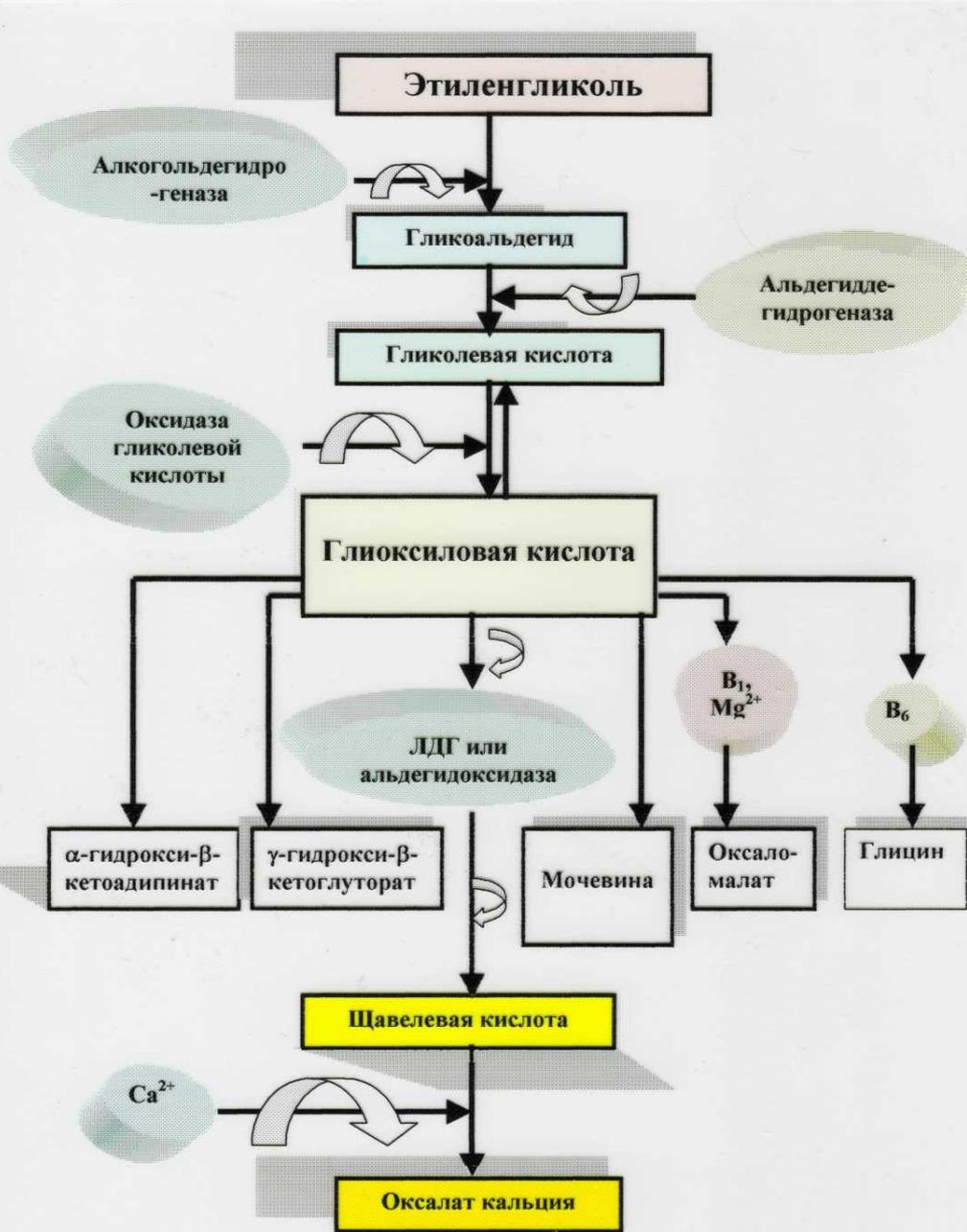
# Токсикокинетика

Яд быстро, в течение 1 ч., всасывается в желудке и кишечнике, максимальная концентрация в крови поддерживается между первым и шестым часом с момента отравления. Длительность циркуляции этиленгликоля в крови составляет 24 – 48 ч. Этиленгликоль распространяется по всем тканям, объем распределения 0,8 л/кг, максимальная концентрация создается в головном мозге. 25% этиленгликоля выводится почками в неизменном виде, остальное количество метаболизируется в печени с образованием более токсичных продуктов, т. е. по типу летального синтеза.

Этиленгликоль под влиянием АДГ метаболизируется в гликолевый альдегид, далее, под влиянием альдегидоксидазы – в гликолевую кислоту, которая преобразовывается в глиоксиловую кислоту, однако, возможна и обратная реакция.

Глиоксиловая кислота трансформируется в несколько конечных продуктов: под влиянием ЛДГ или альдегидоксидазы – в щавелевую кислоту, при конъюгации с оксалоацетатом – в оксаломалат, при участии витамина В<sub>6</sub> – в глицин, кроме того образуются альфа-гидрокси-бета-кетoadипинат и гамма-гидрокси-альфа-кетоглутарат.

Щавелевая кислота соединяется с Ca<sup>2+</sup> с образованием оксалата Ca, суммарная фракция которого среди конечных продуктов составляет от 0,5 до 10%.



**СХЕМА МЕТАБОЛИЗМА ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ**

# Токсикодинамика

Этиленгликоль непосредственно и через метаболиты угнетает функции центральной нервной системы, повреждает капилляры. Метаболиты способны угнетать дыхание, процессы окислительного фосфорилирования и синтеза белка.

Основной носитель токсичности – гликолевая кислота - накапливается в концентрациях в 1300 – 1400 раз больших, чем глиоксиловая кислота и медленно разрушается.

Гликолевая и глиоксиловая кислоты разобщают окисление и фосфорилирование, т.е. ингибируют тканевое дыхание, что является одной из важнейших причин, как ацидоза, так и поражения почек.

Другая причина нефротоксического действия этиленгликоля – резкое повышение осмотического давления в клетках печени и почек из-за проникновения в них токсичных метаболитов. Это сопровождается развитием гидropической дистрофии клеток, в результате эпителий канальцев некротизируется.

Иногда возникает двусторонняя атрофия зрительного нерва.

В стенках сосудов оболочек мозга накапливаются оксалаты, в результате увеличивается проницаемость капилляров, что ведет к отеку мозга.

# Клиника острого отравления ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

Различают три периода отравления.

Первый – начальный период. Этот период связан с действием этиленгликоля на центральную нервную систему, и продолжается с 30 мин до 12 ч. с момента отравления. Преобладают симптомы алкогольного опьянения, может быть тошнота, сонливость, состояние больного значимо не страдает, однако, чем больше доза, тем этот период короче.

Второй – **нейротоксический** период.

Клиническая картина этого периода характеризуется тем, что прогрессируют нарушения центральной нервной системы. Токсическая энцефалопатия проявляется психомоторным возбуждением, тремором, сопором или комой, судорожным синдромом.

Имеется нистагм и признаки раздражения оболочек мозга.

Присоединяются признаки острого гастрита (боли в животе, тошнота, рвота), нарушения дыхания и сердечно-сосудистой системы.

При тяжелых отравлениях не редко наблюдаются фатальные нарушения сердечного ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, идиовентрикулярный ритм).

Нарастает метаболический ацидоз.

На фоне снижения сократимости миокарда и относительной гиповолемии развивается экзотоксический шок.

Третий – **нефротоксический** период.

Обычно развивается на 2<sup>е</sup> – 4<sup>е</sup> сутки, у некоторых больных олигурия развивается уже к концу первых суток.

При отравлениях этиленгликолем развивается одна из самых тяжелых форм ОПН токсического генеза – ***двусторонний парциальный или тотальный корковый некроз.***

Характерен длительный анурический период – до 40 – 50 дней. Менее выражено поражение печени.

При наиболее тяжелых формах стадийность не выражена, в результате отек мозга быстро наступают кома с периодами клонико-тонических судорог, повышение температуры тела, экзотоксический шок, и больной умирает в первые несколько часов после отравления.

# Лечение

## **Методы детоксикации.**

Терапия начинается с зондового промывания желудка (10 – 12 л).

Энтеросорбция менее эффективна, чем при отравлении бутиловым и амиловым спиртом, но в принципе возможна в первые 3 ч. с момента отравления.

Форсированный диурез показан, с ощелачиванием мочи, однако самостоятельное значение метода невелико, т.к. элиминация недостаточна, вместе с тем яд нефротоксичен, поэтому экстракорпоральные методы, а именно гемодиализ обязательно используется при этих отравлениях.

Оптимальные сроки начала гемодиализа – до 6 ч. с момента отравления, но в эти сроки больные редко попадают в центр по лечению отравлений. Выведение яда с помощью гемодиализа возможно в течение 3 суток с момента отравления, рекомендуются повторные сеансы в 1 – 2 сутки. Значительно менее эффективен перитонеальный диализ, еще менее – гемосорбция.

**Антидотная терапия.** Основной антидот – этанол (как при отравлении метанолом), этанол вводят до снижения концентрации менее 0,1 г/л.

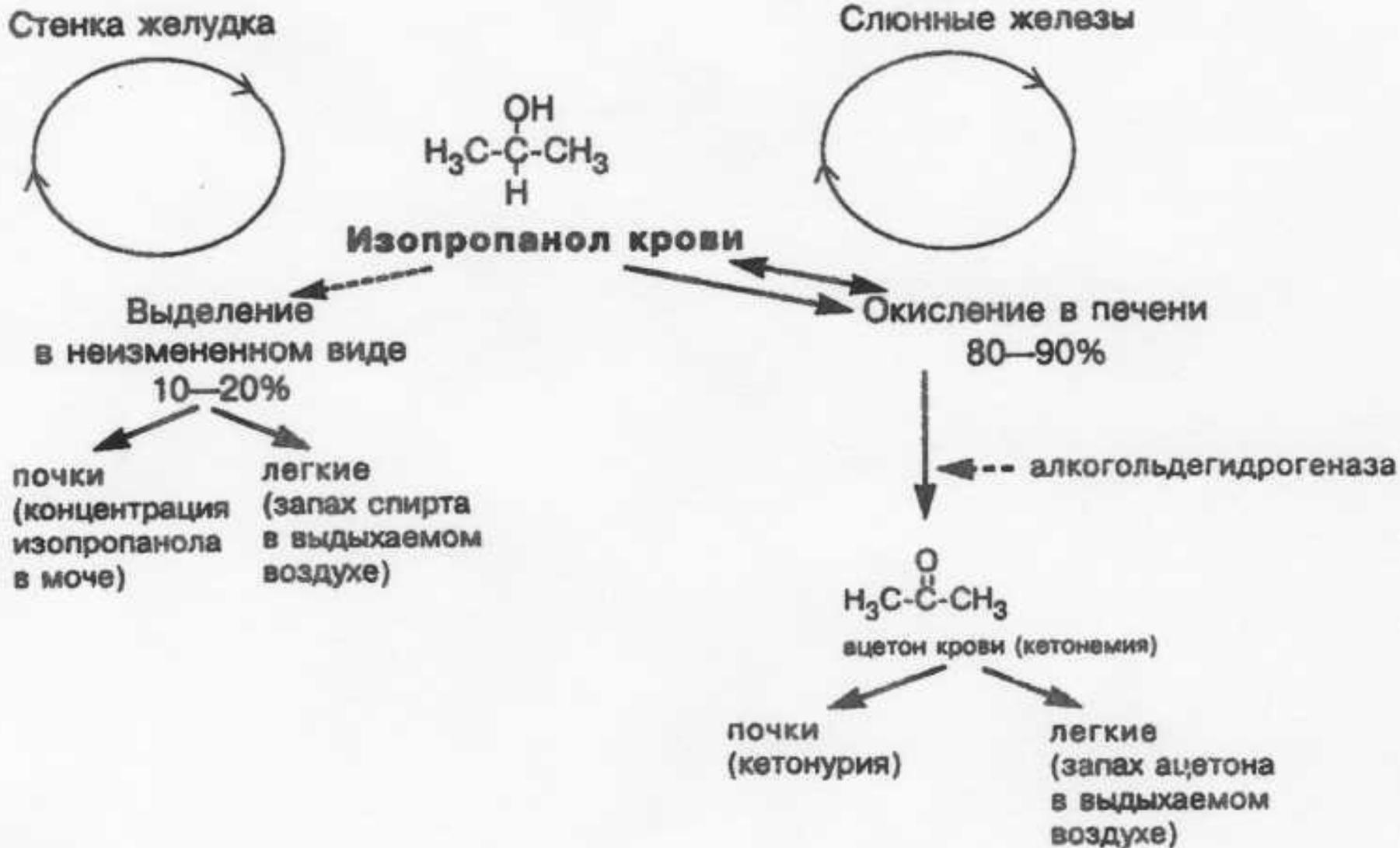
Дополнительные антидоты –  $\text{CaCl}_2$  10 мл 10% раствора, витамин  $\text{B}_6$  и  $\text{B}_1$  по 100 мг.

**Симптоматическая терапия.** Как при отравлении метанолом + гемодиализная терапия ОПН.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

**bogdanov-nrc@k66.ru**

# Токсикокинетика и метаболизм



# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОТРАВЛЕНИЯ СПИРТАМИ

