

Н. Ф. Маркизова
А. Н. Гребенюк
В. А. Башарин
Е. Ю. Бонитенко

СПИРТЫ

ТОКСИКОЛОГИЯ
Серия
ДЛЯ ВРАЧЕЙ



ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Серия: ТОКСИКОЛОГИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Н. Ф. Маркизова, А. Н. Гребенюк,
В. А. Башарин, Е. Ю. Бонитенко

СПИРТЫ

Санкт-Петербург
Фолиант
2004

УДК 615.9; 547.26 ББК
54.194; 24.234 М 267

Маркизова Н.Ф., Гребенюк А.Н., Башарип В.А., Бонитено
Е. Ю. Спирты: Серия «Токсикология для врачей». — СПб.: ООО Издательство
ФОЛИАНТ», 2004. - 112 с.

ISBN 5-93929-089-2

В книге представлена общая характеристика спиртов, подробно изложены вопросы токсикокинетики и токсикодинамики этилового, метилового, пропилового и изопропилового, бутилового и амилового спиртов, этиленгликоля и его эфирон, тетрагидрофурфурилового спирта. Описаны основные клинические проявления интоксикаций данными спиртами, принципы клинико-лабораторной диагностики и оказания медицинской помощи.

Книга предназначена для более глубокого изучения токсикологии наиболее актуальных для медицинской службы представителей!! класса спиртов и может использоваться в практической деятельности врачей различных специальностей, а также в качестве учебного пособия для студентов медицинских вузов.

Рецензенты:

Председатель Межведомственного совета
по токсикологии РАМН и МЗ РФ, Главный токсиколог МЗ РФ,
директор Института токсикологии МЗ РФ, доктор медицинских наук,
профессор *Л. Н. Петров*

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

14ШЧ! ч оздчо nso ?
" " тм. L
2004

@ Качлсктив авторов. 2004
© ООО «Издательство ФОЛИАНТ»,

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДГ	—	Алкогольдегидрогеназа
АльдГ	—	Альдегиддегидрогеназа
МЭОС	—	Микросомальная этанолюкисляющая система
НАД ⁺	—	Никотинамидадениндинуклеотид окисленный
НАДН	—	Никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
НАДФ ⁺	—	Никотинамидадениндинуклеотид фосфат окисленный
НАДФН	—	Никотинамидадениндинуклеотид фосфат восстановленный
ПДК _в	—	Предельно допустимая концентрация вредного вещества в воде
ПДК _{сс}	—	Предельно допустимая концентрация вредного вещества в атмосферном воздухе населенных мест (среднесуточная)
ПДК _{рз}	—	Предельно допустимая концентрация вредного вещества в воздухе рабочей зоны
ТГФС	—	Тetraгидрофурфуриловый спирт
ЦНС	—	Центральная нервная система

1. ВВЕДЕНИЕ

Характер труда в современных условиях предопределяет широкий контакт человека с разнообразными неблагоприятными факторами внешней среды. В силу этого профессиональная патология включает в себя различные по происхождению и патогенезу заболевания, возникающие под влиянием профессионально вредных факторов.

Особое место среди профессиональных вредностей занимают факторы химической природы, среди которых следует выделить, с одной стороны, загрязнение воздуха рабочей зоны парами, а с другой — непосредственный контакт работающих с ядовитыми техническими жидкостями, органическими растворителями и другими агрессивными и ядовитыми химическими соединениями. Особое место занимают интоксикации, связанные с воздействием ядовитых технических жидкостей, различных растворителей и других профессиональных ядов. Наиболее частой причиной острых отравлений являются ядовитые технические жидкости, содержащие спирты.

В систематике веществ спирты относятся сразу к нескольким рубрикам — это и ингредиенты химического синтеза, и лекарства, и растворители, в то же время это и профессиональные (производственные) токсиканты, а по условиям воздействия, они входят в число соединений, к которым возможно развитие пристрастий.

Все это свидетельствует о необычайной широте контактов со спиртами людей самых разных специальностей, о высокой вероятности случайных, бытовых и профессиональных отравлений ими, о необходимости решения важнейшей социальной проблемы — пристрастия к алкоголю и распространенности алкоголизма.

Спирты оказывают многостороннее действие на все системы организма, а особенностью острых отравлений спиртами является их групповой или массовый характер, а также высокая леталь-

ность, составляющая, по различным оценкам, от 10 до 50%. Изучение механизма токсического действия, особенностей токсикокинетики и токсикодинамики позволяет понять происхождение клинических проявлений интоксикаций спиртами, обосновать подходы к дифференциальной диагностике, прогнозированию характера течения алкогольных заболеваний и найти основания для наиболее целесообразной тактики профилактики и лечения острых и хронических отравлений.

2. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПИРТОВ

2.1. Физико-химические свойства спиртов

Спирты — это органические соединения, содержащие гидроксильную группу (ОН), соединенную с каким-либо углеводородным радикалом.

В зависимости от структуры углеродной цепи спирты делятся на алифатические и циклические (алициклические, ароматические и гетероциклические); по числу гидроксильных групп в молекуле — на одноатомные и многоатомные. Одноатомные спирты предельного ряда отвечают общей формуле $C_nH_{2n+1}OH$. В зависимости от положения гидроксильной группы в их молекуле различают первичные ($C_nH_{2n+1}CH_2OH$), вторичные ($C_nH_{2n+1})_2CHOH$ и третичные ($C_nH_{2n+1})_3COH$ спирты. Высшие спирты часто рассматриваются как продукты замещения первого члена гомологического ряда, т. е. метанола (карбинола). Тогда первичные спирты называют моноалкилкарбинолами; вторичные — диалкилкарбинолами; третичные — триалкилкарбинолами (рис. 1). Двухатомными являются спирты, содержащие в молекуле две гидроксильные группы; они носят общее название диолы или гликоли. Трехатомные спирты называют триодами или глицеринами, а спирты с большим числом гидроксильных групп носят общее название полиолы.

Одноатомные спирты с длиной углеродной цепи до 16 атомов представляют собой бесцветные летучие жидкости, имеющие относительную плотность меньше единицы (т. е. легче воды), а содержащие 16 и более атомов являются твердыми веществами. Температура кипения спиртов возрастает с увеличением молекулярной массы, при этом разность между точками кипения двух соседних членов в начале ряда, от этилового до децилового, составляет 18–20° С; для высших спиртов этот показатель несколько меньше. Температура плавления в целом возрастает с увеличе-

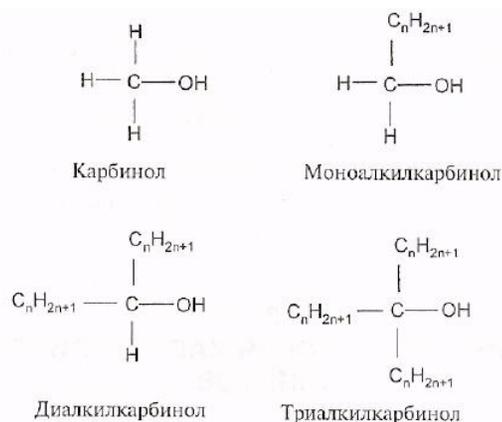


Рис. 1. Первичные, вторичные и третичные алканолы

нием молекулярной массы, однако метиловый и этиловый спирты представляют исключение из правила, так как плавятся при более высокой температуре, чем пропанол,

Эти же тенденции прослеживаются и для некоторых других показателей, например, удельного веса, который закономерно возрастает от второго до девятого члена ряда, однако у метилового спирта оказывается более высоким, чем у этилового.

Следует отметить, что температура кипения изоформ (разветвленных) одноатомных спиртов выше, а растворимость в воде и токсичность ниже, чем нормальных (линейных). Что подтверждает известную закономерность, согласно которой разветвление углеродной цепи сопровождается снижением токсичности органического соединения. С другой стороны, замыкание углеродной цепи или ее ароматизация, так же как и введение в молекулу галогенов или аминогрупп, приводят к повышению токсичности спиртов по сравнению с их алифатическими аналогами.

Спирты (как и вода) имеют высокую способность к ассоциации: атом водорода гидроксильной группы легко внедряется в электронную систему другого атома, имеющего не поделенную пару электронов. В результате образуется водородная связь, и водород становится координационно двухвалентным; более того образуются также и внутримолекулярные водородные связи, которые оказывают большое влияние на физико-химические свойства веществ. Например, выраженная способность к ассоциации обуславливает высокие температуры кипения спиртов, которые значительно выше, чем у малоассоциированных (меркаптаны) и неассоциированных (эфиры) их производных (табл. 1).

Температура кипения ассоциированных и неассоциированных производных спиртов		
Вещество	Химическая формула	$t_{кип}$, °С
Этиловый эфир	$(C_2H_5)_2O$	+34
Этиловый спирт	C_2H_5OH	+78
Этилмеркаптан	C_2H_5SH	+37

Многоатомные спирты представляют собой органические соединения, у которых с увеличением количества гидроксильных групп в молекуле повышается растворимость в воде. Гликоли, например, легко растворяются в воде и этим отличаются от высших одноатомных спиртов. Низшие многоатомные спирты — это вязкие бесцветные жидкости с высокой температурой кипения, высшие — твердые вещества, хорошо растворимые в воде, этиловом спирте и плохо — в эфире. Особый практический интерес для врачей среди многоатомных спиртов представляют гликоли, в частности, этиленгликоль и его эфиры, широко использующиеся в промышленности, на транспорте и в быту.

По химическим свойствам одноатомные и многоатомные спирты весьма сходны. Однако существуют определенные различия во взаимодействии различных спиртов с окислителями и дегидрирующими агентами. Так, например, при действии на спирты окислителей или дегидрирующих агентов первичные спирты окисляются до альдегидов, затем до карбоновых кислот. При этом превращения спиртов могут протекать как собственно окисление (гидроксилирование), так и как дегидрирование ($C_nH_{2n+1}-CH_2OH + \text{акцептор водорода} \rightarrow C_nH_{2n+1}-CHO + \text{акцептор} + H_2$). Вторичные спирты при окислении (дегидрировании) образуют кетоны с тем же числом атомов углерода. Третичные спирты более устойчивы к окислению, но если оно все же совершается, то при этом происходит разрыв углеродной цепи и образуются карбоновые кислоты (кетоны), содержащие меньшее число атомов углерода, чем исходное вещество. Для гликолем окисление наиболее часто заканчивается расщеплением молекулы по связи между двумя атомами углерода, соединенными с OH-группами. При этом образуются альдегиды и кетоны. Для всех спиртов также характерно образование алкоколятов (водород OH-групп способен замещаться на металл) и сложных эфиров (эстерификация спиртов с органическими и неорганическими кислотами). Существенно и то, что при действии на гликоли сильных щелочей образуются окиси алкиленон.

2.2. Токсичность спиртов

Что касается токсичности спиртов, то она в целом зависит от положения их в гомологичном ряду соединений и от пространственной структуры молекулы. Токсичность возрастает с увеличением числа атомов углерода в их формуле, примерно 3:1 (правило Ричардсона). Исключением является поведение первых членов гомологичных рядов, которые отличаются очень высокой токсичностью (табл. 2).

Таблица 2

Зависимость токсичности спиртов от их положения в гомологичном ряду			
Вещество	Структурная формула	Смертельная доза для человека, <i>per os</i> (мл)	LD ₅₀ для крыс, внутривенно (г/кг)
Метанол	CH ₃ OH	30–100	5,6–13
Этанол	C ₂ H ₅ OH	~300	9
Пропанол	C ₃ H ₇ OH	100–400	2,2–5,4
1-Бутанол	C ₄ H ₉ OH	200–250	0,8–3,7
1-Пентанол	C ₅ H ₁₁ OH	30–50	0,37–4,5
1-Гексанол	C ₆ H ₁₃ OH	—	0,71

Примечание: смертельная доза для всех спиртов зависит от индивидуальной чувствительности.

Так, метиловый спирт значительно токсичнее этилового; так же ведут себя и другие производные метанола.

Однако сила наркотического действия в гомологах нарастает лишь до определенного члена ряда, а затем резко уменьшается. Это объясняется тем, что в гомологичных рядах растворимость веществ в воде падает с увеличением числа углеродных атомов быстрее, чем нарастает их токсичность. Данное положение проиллюстрировано в таблице 3.

Таблица 3

Токсичность спиртов в зависимости от их растворимости в воде			
Название спирта	Структурная формула	Растворимость, г/100 г H ₂ O	LD ₅₀ для мышей, внутривенно (г/кг)
Этанол	C ₂ H ₅ OH	Хорошо	8
1-Пентанол	C ₅ H ₁₁ OH	2,21	0,2–2
1-Гексанол	C ₆ H ₁₃ OH	0,6	1,9–4
1-Октанол	C ₈ H ₁₇ OH	0,042	15
1-Деканол	C ₁₀ H ₂₁ OH	0,0036	35

Вообще же наличие в составе спиртов гидроксильной группы, придающей им способность растворяться в воде, делает спирты менее токсичными, чем другие углеводороды. Это согласуется с положением общей токсикологии, в соответствии с которым увеличение растворимости органических веществ в воде приводит к уменьшению их токсичности.

2.3. Токсикокинетика спиртов

Общность физико-химических свойств спиртов, в конечном счете, определяет сходство токсикокинетики этих соединений. В организм спирты могут попадать перорально, ингаляционно и перкутанно. Однако в клинической практике преобладают острые пероральные отравления спиртами при их употреблении в качестве суррогатов алкоголя. В связи с ограниченной летучестью острые ингаляционные отравления спиртами встречаются крайне редко из-за медленного насыщения ими организма. В литературе описаны единичные случаи ингаляционных отравлений амиловым спиртом и метиловым эфиром этиленгликоля. Следует, однако, учесть, что при повторном вдыхании пары спиртов могут кумулироваться в организме. Еще реже встречаются острые перкутанные отравления, которые возможны лишь при массивном обливании, так как перкутанная кожная резорбция большинства спиртов относительно невелика. Однако ингаляционный и перкутанный пути поступления могут иметь значение для формирования специфических форм токсического процесса (развитие иммуносупрессии или аутоиммунных заболеваний, патологии кожи и т. д.) при длительном контакте с ними. Вне зависимости от пути поступления спирты быстро попадают в кровь. В случае перорального поступления наиболее активное всасывание наблюдается в желудке и верхних отделах тонкой кишки. В крови спирты находятся преимущественно в свободном (не связанном с белками) состоянии и относительно равномерно распределяются между эритроцитами и плазмой. Независимо от химического строения параметры резорбции различных спиртов очень близки. Так, время полувыведения из крови колеблется от 3–2 ч у этанола до 12–16 ч у метанола, однако значительные коррективы в этот показатель могут вносить исходные концентрации. Алкоголи достаточно равномерно распределяются в организме: кажущийся объем распределения у низших и средних спиртов составляет около 1 л/кг, а при увеличении количества атомов углерода возрастает. Исключением из этого правила являются одноатомные спирты, содержащие 6 и более углеродных атомов, которые обладают высокой липофильностью и могут накапливаться в тканях богатых липидами.

Выделение спиртов из организма осуществляется с мочой и выдыхаемым воздухом, причем в моче они определяются значительно дольше, чем в крови. Следует отметить, что экскреция спиртов практически не зависит от уровня рН мочи, в то время как их кислые метаболиты значительно интенсивнее выводятся со щелочной мочой. Особенностью токсикокинетики многоатомных спиртов (этилегликоля, пропиленгликоля и глицерина) является накопление этих веществ в неизменном виде в моче. Так, например, уже в ранние сроки интоксикации концентрация этиленгликоля в моче отравленных может в 3—5 раз превышать его уровень в крови.

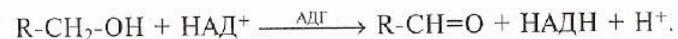
2.4. Биотрансформация спиртов

Биотрансформация спиртов осуществляется преимущественно в печени при участии этанолюксирующих ферментных систем. Образовавшиеся продукты биотрансформации выделяются в основном почками. Следует, однако, отметить, что, несмотря на значительное сходство, метаболизм отдельных спиртов может существенно различаться, что будет рассмотрено далее.

Согласно современным представлениям, окисление первичных алкоголен в *организме* происходит по схеме: спирт → альдегид → кислота, вторичных: спирт → кетон → кислота.

В первой стадии окисления алкоголен принимают участие четыре ферментные системы: алкогольдегидрогеназа (АДГ), микросомальная этанолюксирующая система (МЭОС), каталаза и ксантиноксидаза.

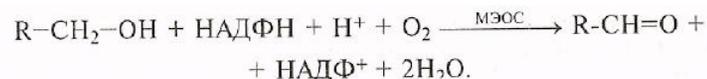
В группу АДГ входят два фермента, один из которых используется в качестве кофактора НАД⁺, а другой — НАДФ⁺. НАД⁺-зависимая АДГ является основным ферментом, осуществляющим метаболизм алифатических спиртов: на ее долю приходится более 90 % окисления в организме экзогенного этанола. Алкогольдегидрогеназа — цитоплазматический цинксодержащий фермент с оптимумом рН около 11. Этот фермент широко представлен в различных тканях организма, однако основная его активность обнаруживается в клетках печени. В пересчете на 1 г сырой ткани АДГ распределяется следующим образом: печень > тонкая кишка > легкое > почка > сердце > сетчатка, селезенка > головной мозг > скелетная мышца. Алкогольдегидрогеназа обладает широкой субстратной специфичностью: окисляет алифатические, ароматические и полиеновые спирты, альдегиды, кетоны, ретинол, стероиды и т. д. Однако особенно интенсивно АДГ окисляет низшие и средние алифатические спирты. Окисление спиртов при участии АДГ происходит по схеме:



В этой реакции генерируется значительное количество восстановленного кофермента (НАДН).

Следует отметить, что АДГ содержится преимущественно в цитоплазме гепатоцитов, в то время как реокисление НАДН до НАД⁺ происходит в митохондриях, мембраны которых непроницаемы для восстановленного кофермента. Перенос НАДН через митохонормальную мембрану осуществляется челночными системами (малат-аспартатной и α-глицерофосфатной). В свою очередь НАД⁺ свободно проникает через мембраны и не нуждается в переносчиках. Указанные особенности определяют рост пула восстановленного НАДН в цитоплазме с нарушением соотношения НАДН/НАД⁺, что, по мнению некоторых авторов, способствует развитию метаболических расстройств при отравлениях спиртами.

Второй по значимости для метаболизма спиртов является микросомальная этанол окисляющая система (МЭОС), в функционировании которой участвуют кислород, флавопротеид, НАДО и цитохром Р₄_п. Окисление спиртов в этой системе идет по схеме;



Считается, что участие МЭОС в метаболизме спиртов осуществляется двумя путями. Первый из них заключается в непосредственном внедрении молекулярного кислорода в молекулу алкоголя с образованием соответствующего альдегида. Второй путь связан с генерацией цитохромом Р_{45п} перекиси водорода, которая используется каталазой для окисления спирта. Из алифатических спиртов МЭОС наиболее интенсивно окисляет этанол, несмотря на то что оптимальные условия ее деятельности отличаются от таковых для АДГ (в частности, ее оптимум рН равен 6,9—7,5). Более того, под влиянием длительного воздействия этилового спирта или высоких его концентраций активность МЭОС значительно возрастает.

Кроме АДГ и МЭОС в метаболизме спиртов может также участвовать и каталаза, локализованная в основном в пероксиосомах гепатоцитов и эритроцитах (оптимум рН — 5,5). У грызунов каталаза является основным ферментом, окисляющим метанол, в то время как у приматов и человека ведущая роль в этом процессе принадлежит АДГ. Каталаза так же, как и АДГ и МЭОС, превращает алифатические спирты в соответствующие альдегиды, при этом она практически не взаимодействует с высшими спиртами. Считается, что каталаза используется организмом для

ких спиртов, как этанол, пропанол и др., альдегиды не накапливаются в организме в больших количествах.

Подобное разделение не является общепринятым, однако позволяет значительно облегчить понимание процессов, происходящих в организме и определить основные подходы к терапии интоксикаций.

2.5. Токсикодинамика спиртов

Спирты целой (неметаболизированной) молекулой способны оказывать умеренные наркотические, наркозоподобные эффекты, а также другие виды неэлектролитного действия. В классификации неэлектролитов, разработанной Н. В. Лазаревым, они принадлежат к первым классам веществ, так как обладают низкими значениями Овертона—Мейера (10^{-3} — 10^{-2}). В практике прогнозирования характера действия алкоголен учитывается, что наркотические эффекты неэлектролитов усиливаются с увеличением группы в биолого-физико-химической систематике веществ.

Известное практическое значение (особенно для экстремальной токсикологии) имеют закономерности формирования токсического процесса при ингаляционном поступлении спиртов в организм.

Для прогнозирования токсического эффекта в этих случаях используются описанные Н. В. Лазаревым закономерности токсичности неэлектролитов. В частности, коррелятивная связь между наркотическим действием в истинном водном растворе (в крови) и концентрацией вещества во вдыхаемом воздухе при известном коэффициенте растворимости паров в воде (K) выглядит так:

$$\lg C_{\text{нарк}} = -0,79 \lg K_{\text{масло/вода}} + 1,54.$$

Насыщение организма спиртами при ингаляции происходит медленно, и острого течения интоксикации обычно не наблюдается. Это объясняется закономерностями сорбции ядов, находящихся в газо- и парообразном состоянии. Из которых следует, что скорость поступления ядов в кровь, а следовательно, и развития острой интоксикации зависит от способности веществ растворяться в ней. Чем хуже яд растворяется, тем быстрее достигается насыщение им крови, что в свою очередь ведет к повышению скорости развития интоксикации. Количественно соотношение растворимости яда в крови ($C_{\text{кр}}$) и альвеолярном воздухе ($C_{\text{ан}}$) выражают через коэффициент распределения: $K_p = C_{\text{кр}}/C_{\text{ан}}$, который для каждого химического соединения является величиной постоянной. Чем меньше коэффициент распределения, тем быстрее

происходит насыщение крови парами вещества, и наоборот. Так, при высоких концентрациях в воздухе бензина, бензола или дихлорэтана (K_p равен 2,1; 9,3; 400 соответственно) можно ожидать мгновенного развития острого отравления, в том числе со смертельным исходом. И наоборот, молниеносных отравлений при высоких значениях K_p веществ (например, K_p этанола — 1500) не развивается, так как насыщение крови идет медленно. Именно поэтому насыщение организма спиртами при ингаляции происходит медленно и острое отравление практически невозможно. Следует, однако, иметь в виду, что при повторном вдыхании пары некоторых спиртов могут накапливаться в организме, что имеет значение для развития хронических интоксикаций.

Не только наркотическое, но и другие виды неэлектролитного действия, например, гемолитическое и раздражающее, нарастают с увеличением числа углеродных атомов в гомологичных рядах, за исключением первых их членов.

Кроме описанного выше наркотического эффекта, спирты в парообразном состоянии обладают раздражающим действием, степень которого также может быть спрогнозирована математически:

$$\lg C_{\text{мидр}} = 0,72 \lg S - 0,60,$$

где S — растворимость веществ в воде

Иными словами, для спиртов, как представителей неэлектролитов, типично раздражение слизистых оболочек, нарастающее параллельно способности оказывать наркотическое действие.

Характерным для спиртов вообще, и для токсифицирующихся в частности, является двухфазность их токсического действия: первая фаза связана с действием целой молекулы с развитием наркозоподобного эффекта, вторая обусловлена действием более токсичных продуктов их биотрансформации, что, в конечном счете, и определяет многообразие проявлений интоксикаций.

Острые интоксикации спиртами характеризуются развитием токсической энцефалопатии, проявляющейся нарушением сознания, психическими, мозжечковыми, вегетативными, неврологическими и экстрапирамидными расстройствами.

Нейротропные эффекты спиртов связаны с особенностями их физико-химического строения. Присущая спиртам амфифильность способствует их растворению как в воде, так и в жирах, что приводит к глубокой дезорганизации нейрональных мембран и, в конечном итоге, к угнетению, а в дальнейшем и прекращению массопереноса ионов. Патогенетические механизмы поражения нервной системы включают мембранотоксические и синапто-

их спиртов, как этанол, пропанол и др., альдегиды не накапливаются в организме в больших количествах.

Подобное разделение не является общепринятым, однако позволяет значительно облегчить понимание процессов, происходящих в организме и определить основные подходы к терапии интоксикаций.

2.5. Токсикодинамика спиртов

Спирты целой (неметаболизированной) молекулой способны оказывать умеренные наркотические, наркозоподобные эффекты, а также другие виды неэлектролитного действия. В классификации неэлектролитов, разработанной Н. В. Лазаревым, они принадлежат к первым классам веществ, так как обладают низкими значениями Овертона—Мейера (10^{-3} — 10^{-2}). В практике прогнозирования характера действия алколенов учитывается, что наркотические эффекты неэлектролитов усиливаются с увеличением группы в биолого-физико-химической систематике веществ.

Известное практическое значение (особенно для экстремальной токсикологии) имеют закономерности формирования токсического процесса при ингаляционном поступлении спиртов в организм.

Для прогнозирования токсического эффекта в этих случаях используются описанные Н. В. Лазаревым закономерности токсичности неэлектролитов. В частности, коррелятивная связь между наркотическим действием в истинном водном растворе (в крови) и концентрацией вещества во вдыхаемом воздухе при известном коэффициенте растворимости паров в воде (K) выглядит так:

$$\lg C_{\text{шж}} = -0,79 \lg K_{\text{масло/вода}} + 1,54.$$

Насыщение организма спиртами при ингаляции происходит медленно, и остро течения интоксикации обычно не наблюдаются. Это объясняется закономерностями сорбции ядов, находящихся в газо- и парообразном состоянии. Из которых следует, что скорость поступления ядов в кровь, а следовательно, и развития острой интоксикации зависит от способности веществ растворяться в ней. Чем хуже яд растворяется, тем быстрее достигается насыщение им крови, что в свою очередь ведет к повышению скорости развития интоксикации. Количественно соотношение растворимости яда в крови ($C_{\text{кр}}$) и альвеолярном воздухе ($C_{\text{лв}}$) выражают через коэффициент распределения: $K_{\text{д}} = C_{\text{кр}}/C_{\text{лв}}$, который для каждого химического соединения является величиной постоянной. Чем меньше коэффициент распределения, тем быстрее

происходит насыщение крови парами вещества, и наоборот. Так, при высоких концентрациях в воздухе бензина, бензола или дихлорэтана ($K_{\text{д}}$ равен 2,1; 9,3; 400 соответственно) можно ожидать мгновенного развития острого отравления, в том числе со смертельным исходом. И наоборот, молниеносных отравлений при высоких значениях $K_{\text{д}}$ веществ (например, $K_{\text{д}}$ этанола — 1500) не развивается, так как насыщение крови идет медленно. Именно поэтому насыщение организма спиртами при ингаляции происходит медленно и острое отравление практически невозможно. Следует, однако, иметь в виду, что при повторном вдыхании пары некоторых спиртов могут накапливаться в организме, что имеет значение для развития хронических интоксикаций.

Не только наркотическое, но и другие виды неэлектролитного действия, например, гемолитическое и раздражающее, нарастают с увеличением числа углеродных атомов в гомологичных рядах, за исключением первых их членов.

Кроме описанного выше наркотического эффекта, спирты в парообразном состоянии обладают раздражающим действием, степень которого также может быть спрогнозирована математически:

$$\lg C_{\text{раздр}} = 0,72 \lg S - 0,60, \text{ где}$$

S — растворимость веществ в воде.

Иными словами, для спиртов, как представителей неэлектролитов, типично раздражение слизистых оболочек, нарастающее параллельно способности оказывать наркотическое действие.

Характерным для спиртов вообще, и для тарифицирующихся в частности, является двухфазность их токсического действия: первая фаза связана с действием целой молекулы с развитием наркозоподобного эффекта, вторая обусловлена действием более токсичных продуктов их биотрансформации, что, в конечном счете, и определяет многообразие проявлений интоксикаций.

Острые интоксикации спиртами характеризуются развитием токсической энцефалопатии, проявляющейся нарушением сознания, психическими, мозжечковыми, вегетативными, неврологическими и экстрапирамидными расстройствами.

Нейротропные эффекты спиртов связаны с особенностями их физико-химического строения. Присущая спиртам амфифильность способствует их растворению как в воде, так и в жирах, что приводит к глубокой дезорганизации нейрональных мембран и, в конечном итоге, к угнетению, а в дальнейшем и прекращению массопереноса ионов. Патогенетические механизмы поражения нервной системы включают мембранотоксические и синапто-

тропные эффекты, нарушающие генерацию, проведение и передачу нервных импульсов. На уровне целостного организма это представлено нарушением психических функций, расстройствами согласованной деятельности разных отделов вегетативной нервной системы и двигательной активности.

При рассмотрении механизмов действия спиртов следует учитывать, что в ряду неэлектролитов существуют количественные закономерности, лежащие в основе качественной характеристики наркотического влияния. Речь идет о двух типах наркотического действия: угнетении и возбуждении ЦНС. Спирты относятся к наркотикам I типа, вызывающим длительную конечную фазу наркоза вследствие угнетения ЦНС, что характерно для гидрофильных неэлектролитов с малыми значениями коэффициента распределения в жиро-водной фазе.

Подводя итог сказанному о механизмах нейротропного действия алкоголей, следует констатировать, что они, растворяясь в водной и липидной средах клеток и тканей, способны существенно изменять их физико-химические свойства (рН, вязкость, электропроводность и др.); при этом происходит неспецифическое связывание с мембранами нейронов за счет взаимодействия с липидами, белками, молекулами воды, покрывающими мембраны. Под их влиянием на постсинаптической мембране изменяется проницаемость ионных каналов и как следствие этого нарушаются процессы деполяризации и происходит блокада передачи нервного импульса. Кроме того, существуют предположения об увеличении проницаемости мембраны для ионов кальция, что приводит к гиперполяризации мембраны, увеличению их тока, в конечном итоге, к снижению возбудимости нейронов. На пресинаптической мембране неэлектролиты вызывают угнетение секреции в синаптическую щель возбуждающих медиаторов. Следует все же заметить, что в настоящее время существует до десятка различных теорий наркоза, но вопрос о молекулярном действии наркотиков (в том числе спиртов) остается до настоящего времени открытым.

В свою очередь, вторая фаза токсического действия спиртов связана с продуктами их биотрансформации, которые могут обладать выраженной нейро-, гепато- и нефротоксичностью, избирательным действием на систему кроветворения, вызывать гемолиз и т. д. Молекулярные основы названных токсических эффектов изложены в соответствующих разделах.

Материалы, посвященные патогенезу интоксикаций спиртами, будут неполными, если не отметить, что практически при отравлениях всеми спиртами развивается декомпенсированный метаболический ацидоз, причины которого могут быть различными. В одних случаях он может быть обусловлен накоплением кислых продуктов метаболизма самого вещества, в других —

накоплением кетокислот, в третьих — избыточным образованием лактата, в четвертых — всеми выше перечисленными причинами. Известно, что ацидоз усугубляет гипоксические изменения в цр ганах и тканях, приводит к гиперполяризации мембран и мною численным метаболическим нарушениям (блокаде глюксоксонеза, активации процессов свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов, истощению внутриклеточной антиоксидантной системы и т. д.), что ведет к дальнейшему повреждению мембранных структур.

Подводя итоги можно говорить о том, что, несмотря на та чительное сходство токсикокинетики и токсикодинамики спиртов, между отдельными представителями этого класса химических соединений существуют значительные различия. Именно эти различия и будет предметом дальнейшего рассмотрения, —

3. ТОКСИКОЛОГИЯ ЭТИЛОВОГО СПИРТА

3.1. Физико-химические свойства этанола

Этиловый спирт (C_2H_5OH , этанол, винный спирт) — бесцветная прозрачная жидкость плотностью $0,78933 \text{ г/см}^3$ с характерным запахом и жгучим вкусом. Молекулярная масса этанола 46,07. Этанол легко воспламеняется, горит не коптящим мало светящимся пламенем. Коэффициент растворимости паров на вола в воде при 40°C составляет 1412, а в крови человека — от 1380 до 1580 (при 37°C). Обладает высокой гигроскопичностью, смешивается с водой, эфиром и другими органическими растворителями во всех соотношениях, легко растворяется в жирах, указанные свойства обусловлены малой диссоциацией и очень слабой поляризацией молекул этанола. Коэффициент распределения этанола жир/вода составляет 0,035 (при $t = 25^\circ \text{C}$), температура кипения — $78,3^\circ \text{C}$. Широко применяется в химической промышленности в качестве растворителя и одного из исходных продуктов для органического синтеза, а также добавок к моторным топливам для повышения их октанового числа и снижения концентрации вредных веществ в выхлопных газах.

В атмосферу и водоемы поступает с выбросами и сточными водами производств органического синтеза, пищевой, фармацевтической, парфюмерной и других видов промышленности. В сточных водах производства полиэтилена содержание этанола порою достигает 860 мг/л .

Получают этиловый спирт из крахмалсодержащих продуктов (хлебные злаки, овощи и др.) путем их брожения либо синтезом

3.2. Токсичность этанола

Смертельные отравления наступают после приема больших количеств алкогольных напитков однократно или в течение ко-

Таблица 4

Содержание этанола в некоторых спиртных напитках и спиртосодержащих жидкостях	
Виды жидкости	Содержание этанола (об. %)
Пиво	4-6
Вино	6-14
Ликеры	20-40
Ром, коньяк	40-42
Водка, виски	40-45
Духи и одеколоны	более 50
«Резиновый спирт»	до 70
Абсолютный спирт	100

роткого промежутка времени (до 6—7 ч). Средняя смертельная доза этилового спирта находится на уровне 4—8 г/кг, однако, по данным ряда авторов, может достигать в некоторых случаях и 12 г/кг.

Порог восприятия запаха этанола около 7 мг/м³, порог же действия на ЦНС и световую чувствительность глаз — 6,1 мг/м³. Класс опасности 4.

3.3. Особенности токсикокинетики этанола

В организм человека алкоголь может поступать различными путями, однако практическое значение имеет только пероральный. Острых отравлений парами этанола, как правило, не бывает.

В обычных условиях около 20% принятого алкоголя всасывается в желудке, остальные 80% — в тонкой кишке. Скорость всасывания зависит от многих факторов, среди которых: площадь контакта этанола со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, ее васкуляризация, скорость эвакуации содержимого из желудка в кишечник, концентрация алкогольных напитков (при

крепости до 30° всасывание идет быстрее), характер пищи (жиры и белки задерживают всасывание).

Прием пищи перед употреблением алкоголя замедляет его всасывание в силу временной абсорбции этанола пищевыми продуктами («временный дефицит алкоголя») или в результате необратимого связывания с белками и продуктами их распада («безвозвратный дефицит алкоголя»). При приеме алкоголя натощак скорость всасывания значительно выше. Следует также отметить, что этанол не сорбируется активированным углем, и, следовательно, не влияет на скорость его абсорбции.

Этиловый спирт быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и уже через 5-10 мин после приема обнаруживается в крови. Время полной резорбции этанола колеблется от 45 мин до 3 ч. Об интенсивности всасывания можно судить по времени достижения максимальной концентрации алкоголя в крови. Считается, что максимальная концентрация этилового спирта в крови в г/л примерно равна принятому внутрь количеству этанола в мл/кг. При употреблении алкоголя натощак максимальная его концентрация в крови у большинства людей наблюдается примерно через час после приема. Если желудок человека наполнен пищей, то пик концентрации алкоголя в крови определяется через 90—180 мин. В целом, чем больше время полного всасывания алкоголя из желудочно-кишечного тракта, тем ниже пик его концентрации в крови. Всасыванию этанола из желудка препятствуют картофель, мясо и жиры, в то время как углекислый газ, напротив, способствует резорбции. Поэтому употребление одновременно с крепкими алкогольными напитками газированной воды, пива, игристых вин способствует быстрому развитию алкогольного опьянения.

Следует также отметить, что привыкание к алкоголю способствует более быстрому его всасыванию из пищеварительного тракта. У непьющих людей прием этанола сопровождается парезом желудка, в результате чего всасывание замедляется, в то время как у злоупотребляющих алкоголем — содержимое желудка быстро эвакуируется в кишечник и всасывание идет значительно быстрее. При пероральном поступлении этанола в организм в дистальном отделе двенадцатиперстной кишки и в проксимальном отделе тощей кишки наиболее долго сохраняются равновесные концентрации яда (кровь/ткань), чем объясняется большее повреждение именно этих участков желудочно-кишечного тракта.

Особенности резорбции у женщин состоят в том, что присистемный метаболизм этанола замедлен, поэтому его биодоступность выше, а абсорбция и достижение в крови максимальной концентрации происходят быстрее, чем у мужчин. У алкоголиков

прослеживаются те же закономерности абсорбции этиловой спирта.

В токсикокинетике этанола выделяют две фазы: резорбции и элиминации. Время от приема спиртных напитков до момента достижения максимальной концентрации в крови составляет период резорбции. Скорость всасывания этанола в периоде резорбции неодинакова. Так, пока этанол находится в желудке, резорбция довольно медленная, затем, по мере его поступления в тонкую кишку, скорость всасывания нарастает, а в самом конце фазы резорбции всасывание опять замедляется. Считается, что в зависимости от индивидуальных особенностей организма период резорбции может увеличиваться почти в 2,5 раза (до 2—6 ч), но для каждого человека это время достаточно постоянно. В фазе резорбции насыщение этанолом органов и тканей происходит быстрее, чем его метаболические превращения и выделение, именно поэтому происходит повышение его концентрации в крови. Объем распределения (V_d) для этанола, по данным большинства исследователей, составляет 0,64 л/кг, т. е. 64% от массы тела. По данным В. В. Афанасьева и соавт. (2002), величина V_d равняется 0,53 л/кг. Можно считать, что вещество распространяется во всем водном пространстве организма.

Так как этиловый спирт хорошо растворим в воде и умеренно в нейтральных жирах (соотношение жир/вода 0,3), насыщение тканей алкоголем прямо пропорционально степени их гидратации и обратно пропорционально количеству жира в них. Иными словами, диффузия алкоголя в органы и ткани тем больше, чем лучше их васкуляризация. В частности, из-за преимущественного кровоснабжения мозга насыщение этанолом мозговой ткани идет быстрее, и концентрация в ней оказывается выше, чем в других органах. Гематоэнцефалический барьер легко пропускает этанол. Вероятно, с этим связана нейротропность и нейротоксичность этилового спирта.

Приблизительно равные концентрации этанола в крови и спинномозговой жидкости собак обнаруживали при внутривенном введении спирта в дозе 5 мг/кг. Равновесие в концентрации этанола между кровью и мозгом достигалось при этом за 85 с. Распределение этанола в головном мозге носит неравномерный характер. Радиографическим методом было установлено, что концентрация этанола в сером веществе головного мозга (84% воды) была выше, чем в белом веществе (74% воды). Однако, скорее всего, резорбция этанола мозговую тканью связана не только с содержанием воды, но и с уровнем кровоснабжения ее различных отделов.

Общее содержание воды в организме взрослых мужчин составляет в среднем 60%, а женщин (за счет большего содержания в теле жира) — 55%, в то время как в цельной крови вода составляет

80% массы. Поэтому при установлении диффузионного равновесия содержание алкоголя в крови бывает выше, чем в среднем для большинства тканей организма. Величину, характеризующую отношение массовых долей этанола во всем организме и в крови на единицу массы, J. Widmark (1929) обозначил как фактор редукиции (γ). Считается, что γ для каждого человека величина достаточно постоянная. Для мужчин она составляет в среднем 0,68, а для женщин — 0,55. Для тучных лиц значение γ меньше, для детей — больше указанных величин.

Фактор редукиции используется при расчете содержания этанола в организме в данный момент времени (приложение 3).

Важным с практической точки зрения является умение рассчитывать концентрацию этанола (C) в крови (приложение 2). Подобные пересчеты используются для определения концентрации этанола в крови в ходе экспертизы степени тяжести опьянения. Существует несколько методик, позволяющих провести соответствующие расчеты. В ряде стран Западной Европы и в США с целью стандартизации расчета концентрации этанола в крови человека введено понятие «стандартного приема» — количество спиртного напитка, содержащего 13,6 г этанола.

Фаза выделения (элиминации) алкоголя наступает после всасывания 90–98% принятого алкоголя. От 2 до 10% всосавшегося этанола выделяются в неизменном виде с мочой, выдыхаемым воздухом, потом, слюной и калом в течение 7–12 ч, оставшийся спирт окисляется до углекислого газа и воды. Длительность элиминации во много раз больше, чем резорбции, и колеблется в пределах суток. В среднем алкоголь удерживается в организме несколько дней.

В период элиминации органы и ткани отдают алкоголь тоже соответственно степени их васкуляризации. Содержание алкоголя в мозговой ткани часто выше, чем в крови, а выделение его из вещества мозга и из спинномозговой жидкости существенно отстает от других органов, тканей и крови. Это имеет большое практическое значение, так как объясняет, почему действие этанола на ЦНС продолжается дольше, чем можно было бы ожидать, исходя из динамики его содержания в крови.

Следует обратить внимание и на то, что высокие концентрации алкоголя в фазе элиминации обычно обнаруживают в секрете простаты, а также в яичках и сперме. Насыщение этих органов алкоголем идет медленнее, а биотрансформация этанола здесь практически не происходит.

Этанол накапливается в грудном молоке и активно выводится молочными железами. Концентрация алкоголя в молоке обычно превышает на 10% его концентрацию в плазме крови [Афанасьев В. В. и др., 2002].

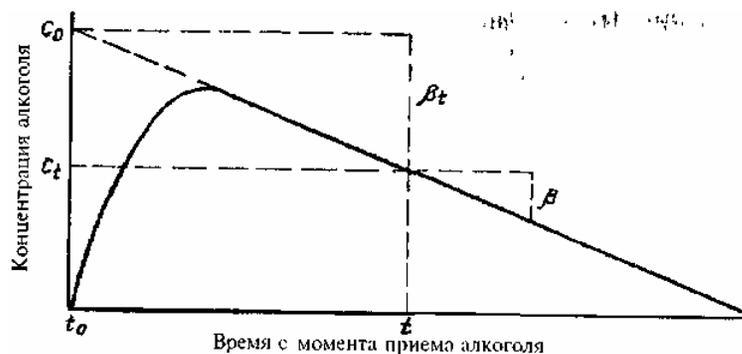


Рис. 2. Содержание алкоголя в крови в фазе резорбции и равномерном понижении p

Типичная кривая содержания алкоголя в крови имеет прямое и равномерное понижение (рис. 2). Чем больше принято алкоголя, тем выше поднимается вершина кривой максимального его содержания в крови и тем длительнее снижение в ней концентрации спирта. Величину, на которую понижается концентрация алкоголя в крови за единицу времени, J. Wildmark предложил обозначить греческой буквой p .

Расчет соотношения концентраций алкоголя в моче и крови дает возможность определить фазу распределения, что также имеет важное диагностическое значение. В фазе резорбции это соотношение меньше единицы (от 0,37 до 0,98), а в фазе элиминации — всегда больше единицы (от 1,08 до 1,39).

В принципе, концентрация алкоголя снижается параллельно в моче и в крови. Так, J. Widmark установил, что в стадии выделения уровень этанола в мочеточниковой моче и в крови находится в определенном постоянном соотношении. В свою очередь R. Haggard и L. Griinberg (1934) доказали, что в стадии всасывания относительные коэффициенты содержания алкоголя в моче существенно отличаются от таковых в стадии выделения. По данным этих авторов, соотношение алкоголь мочи/алкоголь крови равно через 1 ч 1/1, через 2 ч - 1/1,3, через 3 ч - 1/1,43, а через 4 ч — 1/1,33. При этом стандартный коэффициент соотношения алкоголь мочи/алкоголь крови в стадии элиминации равен 1,33. Таким образом, содержание алкоголя в моче достигает максимума несколько позже, чем в крови, и хотя снижение концентрации идет параллельно, в стадии элиминации соотношение моча/кровь всегда больше 1. Отсутствие спирта в крови при его обнаружении в моче свидетельствует об окончании фазы элиминации. Примерно такие же по направленности изменения коли-

чества алкоголя прослеживаются и в спинномозговой жидкости в сравнении с его содержанием в крови.

Величину, на которую понижается концентрация алкоголя в крови за час, обычно обозначают как p_{60} . Принято считать, что этот показатель для конкретного человека при неизменных условиях является величиной постоянной. Как правило, ее значение лежит в интервале 0,100-0,160 г/л, хотя при приеме очень больших доз спиртных напитков p_{60} может возрастать до 0,270 г/л.

Используя фактор редукции этанола (r) и фактор элиминации (p_{60}), можно рассчитать количество содержания этанола в организме в момент окончания приема спиртных напитков (A):

$$A = P \times r \times (C_t + \beta_{60} \times T),$$

где P — масса тела, кг, C_t — концентрация алкоголя в крови и момент исследования; T — время в часах, прошедшее после приема спиртных напитков до исследования.

Данные о динамике содержания алкоголя в крови, моче и спинномозговой жидкости используются для определения стадии алкогольной интоксикации при проведении судебно-медицинской экспертизы.

Также важно понимать, что процесс выведения этанола из организма описывается не одной какой-то, а сочетанием ряда закономерностей, определяемых конкретным уровнем спирта в крови и тканях. Для кинетики выведения (как и абсорбции) характерна совокупность кинетики первого порядка (до насыщения АДГ) и нулевого порядка (после насыщения фермента и среды продуктами реакции). Именно поэтому периоды полувыведения этанола различны.

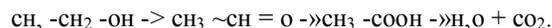
Период полувыведения ($T_{0.5}$) этанола составляет примерно 1 ч при его концентрации в плазме до 0,1 г/л. При превышении этой концентрации ферменты, метаболизирующие этанол, постепенно оказываются насыщенными и скорость метаболизма спирта больше не увеличивается. У человека, продолжающего принимать в этих условиях алкоголь, скорость его метаболизма (примерно 8 г/ч при массе тела 70 кг) практически не изменяется. Иными словами, в этом случае кинетика выведения этанола отвечает признакам кинетики нулевого порядка. Чтобы понять различие между кинетикой первого и нулевого порядка можно представить себе следующие расчеты. Человек со средней массой тела выпивает примерно 120 г алкоголя (150 мл) за короткий промежуток времени; при этом его концентрация в крови составляет примерно 2,5 г/л. Если бы метаболизм этилового спирта происходил в соответствии с кинетикой первого порядка ($T_{0.5} = 1$ ч), то после приема его концентрация в крови уменьшалась бы наполовину каждый последующий час и к утру следующего дня (через 8 ч) составила бы менее 0,01 г/л. Однако после приема такого количества алкоголя его элиминация осуществляется в соответствии с кинетикой нулевого порядка, и за каждый час метаболизируется одинаковое

количество — всего около 8 г. В результате через 8 ч из организма элиминируется всего 64 г этанола, а останется 56 г, что соответствует концентрации в крови примерно 1,0 г/л. Алгоритм расчета содержания этанола в крови приведен в приложении 2.

3.4. Особенности биотрансформации этанола

Биотрансформация этанола происходит в основном в печени, где окисляется 90—98% от всего принятого алкоголя, однако незначительные количества алкоголя могут подвергаться окислению в сердце, почках, мозге и скелетных мышцах. В биотрансформации этанола принимают участие все ферментативные системы ответственные за окисление спиртов в организме (АДГ, МЭОС и пероксид-каталазная системы).

Метаболизм этанола осуществляется в несколько стадий. На первом этапе происходит окисление этанола до ацетальдегида, на втором — ацетальдегид окисляется до уксусной кислоты. На третьем этапе из ацетата образуется ацетил-коэнзим А, окисляющийся в цикле Кребса до воды и углекислого газа:



Биотрансформация этилового спирта происходит с относительно постоянной скоростью, мало зависящей от его концентрации в крови. Для оценки скорости биотрансформации этилового спирта введено понятие «исходного метаболизма» — количество этанола, которое может быть утилизировано организмом за единицу времени с учетом того, что весь образовавшийся ацетальдегид успевает окислиться в тканях и не попадает в кровоток. Для здорового человека исходный метаболизм равен 1—2 г/кг в сутки. С другой стороны, количество алкоголя, окисляемого в единицу времени, пропорционально массе тела и массе печени. Скорость окисления этанола в печени составляет примерно 7—10 г/ч или около 100-125 мг на кг массы тела человека в час. У людей, постоянно принимающих алкоголь, скорость его окисления значительно выше и находится на уровне 175—180 мг/кг в час. Как за счет перераспределения в ткани, так и под влиянием окисления количество этанола в организме постоянно убывает: при приеме алкоголя в умеренных концентрациях отмечается постепенное снижение его содержания в крови примерно на 0,1-0,18 г/л в час.

Большая часть этанола окисляется в системе АДГ, которая ответственна за метаболизм малых и средних доз этанола; при этом ее зависимость от НАД⁺, запасы которого в клетке ограничены, определяет нулевой тип кинетики метаболизма.

Показано, что представители различных рас существенно отличаются по спектру изоформ АДГ, находящихся в тканях печени. Так, по данным D. McDonald, E. M. Chardon и G. J. Shafer (1998), люди с АДГ₂ (азиаты) метаболизируют алкоголь примерно на 30% быстрее, чем люди с первой изоформой фермента — АДГ₁ (кавказцы). Следует учитывать и тот факт, что в микроорганизмах *Helicobacter Piloni*, часто обнаруживаемых в составе флоры желудочно-кишечного тракта у людей, находится большое количество АДГ, с этим, по-видимому, может быть связано то, что у носителей этих микробов прием этанола сопровождается быстрым образованием ацетальдегида и развитием соответствующих токсических эффектов.

Приблизительно 1—2% этанола (а по некоторым данным — до 10%) окисляется до ацетальдегида пероксид-каталазной системой печени и других тканей. Активность этой системы, так же как и МЭОС, увеличивается при повторных приемах алкоголя, что может лежать в основе формирования толерантности к алкоголю. В отличие от АДГ, способной окислять лишь определенное количество этанола, активность каталазы может возрастать при увеличении концентрации алкоголя в тканях. В ряде случаев, например, при приеме больших доз алкоголя, соотношение окисляемого каталазой и АДГ этанола может достигать 50/50. Кроме того, при усиленной физической нагрузке доля окисляемого каталазой этанола может повышаться до 31—83% за счет активации каталазы мышечной ткани.

Несмотря на наличие нескольких путей биотрансформации этанола, главная нагрузка по его утилизации ложится на систему АДГ. Реакция с участием АДГ обратима и является скоростью-лимитирующей.

Окисление этанола АДГ, так же как и ацетальдегида АльДГ, сопровождается увеличением соотношения НАДН/НАД⁺, что включает компенсаторные реакции окисления кофермента, такие как образование из ацетоацетата — р-оксимасляной кислоты, из пирувата — лактата и др. Описанные выше реакции способствуют накоплению кислых продуктов, что в свою очередь ведет к сдвигу рН в кислую сторону, весьма неблагоприятную для метаболических процессов в целом. Вследствие активации перехода пирувата в лактат также отмечается снижение уровня пировиноградной кислоты в крови и тканях, использование же для ее образования глюкозы влечет за собой развитие гипогликемии.

Однако указанные изменения в редокс-системе на первом этапе биотрансформации этанола все же не столь велики. Более существенные сдвиги наблюдаются при окислении ацетальдегида в митохондриях печени при участии АльДГ. Окисление ацетальдегида в этой системе представляет собой необратимую реакцию. Уровень ацетальдегида в клетках всегда остается низким (менее

10 мкМ), а конечный продукт окисления — ацетат — утилизируется в цикле Кребса. Цитозольная АльДГ, и митохондриальная АльДГ, окисляют большую часть образовавшегося ацетальдегида. Есть сведения, что половина ацетальдегида окисляется вне печени с участием АльДГ тканей. Улиц, страдающих алкоголизмом, метаболизм уксусного альдегида замедлен, а его уровень в крови существенно выше, чем у здоровых людей. В исследованиях D. McDonald, П. М. Chardon и G. J. Shafer (1998) показано, что почти половина лиц азиатской расы имеют дефицит АльДГ₂. С этим, вероятно, связано то, что вследствие избыточного накопления ацетальдегида в тканях интоксикация алкоголем у азиатов протекает тяжелее, чем у европейцев.

Обе дегидрогеназы (АДГ и АльДГ) при расщеплении этанола потребляют НАД⁺, который восстанавливается до НАДН₂, при этом формируется дозо-зависимый дефицит НДД⁺. Это очень важный момент в механизме токсического действия этанола. Истощение запасов НАД⁺ нарушает ход важнейших биохимических реакций, в которых он участвует. В частности, резко замедляется глюконеогенез, возникает гипогликемия, страдают процессы энсргообразования в клетках ЦНС и внутренних органах.

При окислении этанола МЭОС (второй по значимости системы окисления этанола у человека) на каждую молекулу образующегося в ней ацетальдегида расходуется одна молекула НАДФН, поэтому для работы МЭОС необходима постоянная регенерация НАДФН (соотношение же НАДН/НАД⁺ при этом не изменяется). Особенностью окисления этанола в МЭОС является и то, что энергия этих реакций не идет на синтез АТФ, а полностью расходуется на образование тепла. Субъективно человеку становится жарко, но объективно устойчивость к холоду снижается, с чем связано частое переохлаждение и замерзание пьяных. Считается, что с этим феноменом могут быть связаны замедление роста и развития, а также потеря веса при хроническом употреблении этанола. Следует отметить, что совместный с этанолом прием индукторов или ингибиторов оксидаз смешанных функций может существенно влиять на его метаболизм, изменяя характер токсичности: так как индукторы, ускоряя ферментативный катализ, способствуют накоплению ацетальдегида, а ингибиторы вызывают задержку биотрансформации алкоголя с увеличением его концентрации в крови.

Необходимо также помнить, что ряд лекарственных препаратов может ингибировать АльДГ, вызывая тем самым развитие так называемой алкоголь-тетурамной реакции, которая может иметь неблагоприятный прогноз (приложение 10).

«гл 3.5. Механизм токсического действия , ••*», №» и патогенез интоксикации этанолом

3.5.1. Нейротоксическое действие этанола

Все многообразие проявлений интоксикации на клеточном, органном, тканевом и организменном уровне связано с тем, что этанол и его метаболиты взаимодействуют с различными компонентами клеток (вне- и внутриклеточными рецепторами, ферментами, медиаторами, и т. п.).

Этанол, обладая выраженным нейротропным действием, оказывает существенное влияние на функции ЦНС, что проявляется нарушением сознания, психическими, вегетативными и неврологическими расстройствами.

Патогенетические механизмы поражения нервной системы весьма многообразны. Большую роль в этом играют мембранотоксические и синаптотропные эффекты этанола, связанные с его влиянием на ионный транспорт и медиаторные системы в целом (рис. 3). Мембранотоксическое действие обусловлено способностью целой молекулы спирта внедряться в липидный бислой, нарушать структуру фосфолипидов и изменять текучесть клеточных мембран. Итогом такого действия этанола является изменение интенсивности синтетических процессов в медиаторных системах.

Часто для объяснения нейротоксических эффектов этанола используют теорию рецептивного элемента. Считается, что специфических рецепторов, аффинных к этанолу, не существует. По данным В. Tabakoff и Р. Hoffman (1994), этанол может оказывать влияние на медиаторно- и вольтаж-контролируемые ионные каналы мембран нейронов, а также на некоторые белки-посредники, участвующие в передаче нервных импульсов. Варианты влияния этанола на функциональную активность различных ионных каналов представлены в таблице 5.

Таблица 5

Ионные каналы, функциональная активность которых изменяется в присутствии этанола (по В. В. Афанасьеву и соавт., 1995)

Тип канала и его регуляция	Эффект этанола	Концентрация этанола, ммоль/л
Na ⁺ (вольтаж-зависимый)	Блокада	100 и выше
K ⁺ (вольтаж-зависимый)	Активация	50–100
Ca ⁺⁺ (вольтаж-зависимый)	Блокада	50 и выше
Ca ⁺⁺ (глутамат-зависимый)	Блокада	20–50
Cl ⁻ (ГАМК-зависимый)	Активация	10–50

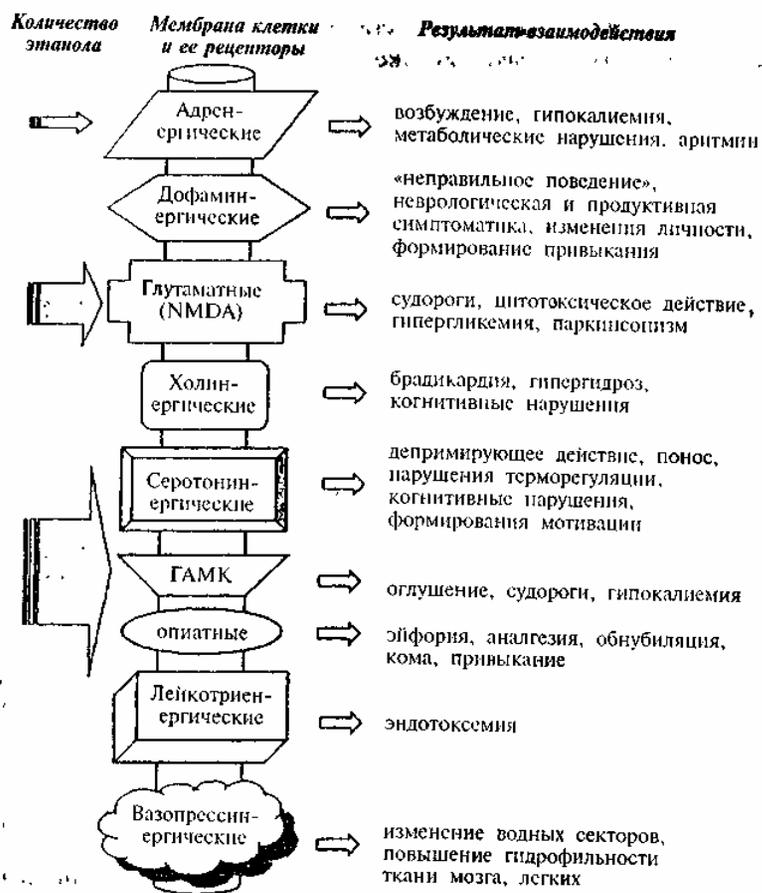


Рис. 3. Взаимодействие этанола с некоторыми рецепторами и его клинические последствия (по В. В. Афанасьеву и соавт., 2002)

Особую роль в формировании неврологической картины отравления этанолом играют разнонаправленные нарушения в глутамат- и ГАМК-ергических системах головного мозга. По временным представлениям, именно эти аминокислоты являются основными нейротрансмиттерами мозга в обеспечении баланса практически всех возбуждающих и тормозных процессов в организме. В ходе массопереноса глутамат обеспечивает вход

Ca^{+2} внутрь клетки, а γ -аминомасляная кислота (ГАМК) контролирует деятельность хлорного канала. Известно, что пресинаптическое выделение и постсинаптическое действие различных медиаторов обусловлены потоками ионов кальция; в то время как хлорные каналы играют основную роль в функционировании ГАМК-ергических систем и часто являются мишенью для большого числа ядовитых веществ, в том числе и этанола. Считается, что синаптотропные эффекты этанола связаны как с влиянием на обмен кальция, так и с действием на хлорные каналы.

В частности, в работах, выполненных под руководством В. Та-бакoff (1990—1994 гг.), была установлена способность этанола при кратковременном воздействии усиливать вход хлора в клетку, в то время как при увеличении сроков экспозиции функциональная активность ГАМК_A-рецептор-канального комплекса угасает, т. е. развивается толерантность. Иными словами, алкоголь при кратковременном воздействии потенцирует действие ГАМК в ГАМК-рецепторе/хлорном канале, а по мере алкоголизации вызывает развитие резистентности ГАМК-ергических систем к собственному медиатору.

В ряде работ также показано, что воздействие этанола сопровождается изменением состояния глутаматергических рецепторов. Ионотропные глутаматные рецепторы в зависимости от чувствительности к агонистам и фармакологическим агентам подразделяются на М-метил-О-аспартатные (NMDA-рецепторы), каинатные и AMPA (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изок-сазолпропионатные) рецепторы. Наиболее изучены к настоящему времени NMDA-рецепторы. Острое воздействие этанола сопровождается подавлением активности глутаматных рецепторов, в то время как хроническое вызывает их активацию. Нарушения морфофункционального статуса NMDA-рецепторов могут служить основой для формирования ряда неврологических проявлений при острой интоксикации этиловым спиртом. Изучение нарушений структуры и функции глутаматных рецепторов при хроническом воздействии этанолом представляет значительный интерес и для специалистов, занимающихся проблемами хронического алкоголизма. Во-первых, эти сведения способствуют углублению представлений о патогенезе алкоголизма. Во-вторых, изменения глутаматергических нейромедиаторных систем могут быть вовлечены в формирование абстинентного синдрома, повышенной судорожной готовности, толерантности и др. В-третьих, знание закономерностей развития нарушений в глутаматергической системе облегчает обоснование подходов к созданию перспективных препаратов для лечения хронического алкоголизма. Для примера можно привести данные об экспериментальном и клиническом изучении препаратов акампролат иifenпродил, являющихся лигандами NMDA-рецепторов. Показано, что эти

препараты обладают способностью подавлять влечение к алкоголю в периоде абстиненции, понижают выраженность вегетативных и соматических проявлений хронического алкоголизма. Возможно, это связано с тем, что они имеют общий с этиловым спиртом фармакологический профиль в отношении специфического связывания «классических» лигандов NMDA-рецепторов. У препаратов также обнаружена способность модифицировать геном глутаматных рецепторов и влиять на функциональное состояние других нейромедиаторных систем головного мозга. В настоящее время акампролат проходит масштабные клинические испытания в странах Западной Европы в качестве средства, снижающего влечение к алкоголю. В группе средств, используемых для лечения хронического алкоголизма, весьма вероятно появление и других препаратов с подобным фармакологическим профилем, так как поиск препаратов, избирательно влияющих на NMDA-рецепторы, рассматривается сейчас как одно из наиболее перспективных направлений в лечении хронического алкоголизма.

Взаимодействием этанола с серотонинергическими системами коры головного мозга можно объяснить при приеме больших доз алкоголя появление эпизодов амнезии, не связанных с угнетением сознания, без нарушения долговременной памяти.

Этанол оказывает влияние и на холинергические структуры головного мозга, вызывая дозо-зависимое угнетение высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель и снижение скорости входа ионов Na^+ в клетку, что может являться основой для развития ряда неврологических нарушений в картине острой интоксикации алкоголем. В современной литературе встречаются также данные о модулирующем влиянии этанола на глицин-, катехоламин- и опиатергические системы.

При анализе механизмов нейротоксичности этанола следует обратить внимание на то, что при его хроническом приеме в плазме крови снижается содержание ионов Zn^{++} и Mg^{++} , увеличивается концентрация кортизола и резко активируются процессы перекисного окисления липидов. Перечисленные нарушения в целом, как и каждое в отдельности, могут значительно изменить течение нейротрансмиттерных процессов в ЦНС. Так, ионам Zn^{++} в настоящее время приписывают роль аллостерического эффектора медиаторно-регулируемого канального транспорта ионов. Кроме того, без участия ионов Zn^{++} невозможно нормальное функционирование основных рецепторных доменов в ГАМК- и глутаматергических структурах мозга, системные эффекты которых противоположны друг другу. Вызванные действием этанола нарушения в обмене Zn^{++} и Mg^{++} , увеличение концентрации кортизола, активации свободно-радикального окисления могут привести к нарушениям секвестрации внутри-

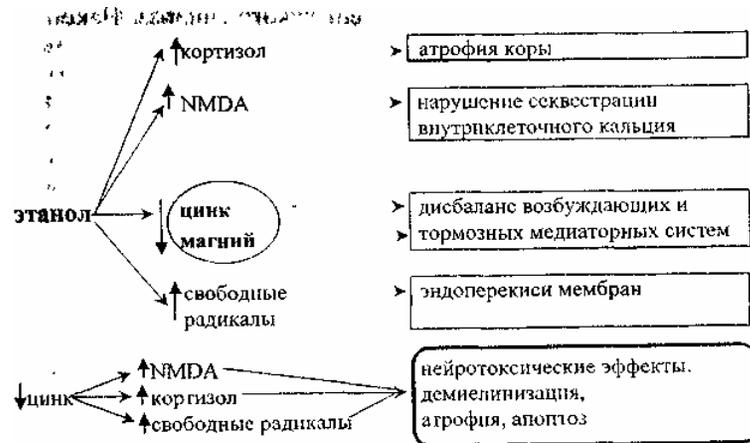


Рис. 4. Участие цинка в этанол-зависимых нейротоксических процессах (по В. В. Афанасьеву и В. Д. Великовои, 1995)

клеточного Ca^{++} , дисбалансу возбуждающих и тормозных медиаторных систем, росту содержания эндоперекисей, апоптозу нейронов, демиелинизации и, в конечном итоге, к атрофии коры головного мозга (рис. 4).

Подводя итоги всему выше сказанному можно говорить о том, что при остром действии этанола или его функциональной кумуляции в головном мозге возникает дисбаланс между стимулирующими и тормозными медиаторными системами, в первую очередь ГАМК-, глутамат- и серотонинергической. Деятельностью модифицированных влиянием этанола ГАМК- и опиатергических систем мозга объясняются угнетение сознания, серьезные нарушения дыхания и гемодинамики при тяжелых отравлениях этиловым спиртом. Все вышесказанное является патогенетическим обоснованием для использования в лечении и последующей реабилитации острых отравлений алкоголем серотонино- и опиатотропных соединений.

В то же время нельзя не учитывать, что действие этанола на ЦНС опосредуется не только эффектами целой молекулы, но и ацетальдегидом, образующимся при биотрансформации спирта. В норме он присутствует в тканях в очень низких концентрациях (10^{-11} М). При алкогольной интоксикации его уровень в крови и тканях повышается до 10^{-6} – 10^{-5} М, что приводит к нарушению НАД⁺-зависимых реакций клеточного дыхания. Обусловленное этим нарушение ресинтеза АТФ вызывает компенсаторную активацию гликолиза, кислые продукты которого, наряду с ацетатом.

причастны к формированию метаболического ацидоза. Накопление ацетальдегида происходит как за счет деятельности ферментов биотрансформации этанола непосредственно в тканях головного мозга, так и по причине его повышенного поступления из периферической крови, связанного с тем, что под влиянием этанола временно ослабевает существующий в составе гематоэнцефалического барьера метаболический механизм защиты от альдегидов. Кроме того, при алкогольной интоксикации в мозговой ткани наблюдается усиленное образование эндогенных альдегидов, возникающих, в частности, при дезаминировании биогенных аминов и в процессе перекисного окисления липидов.

Известно, что депрессивное действие этанола на ЦНС потенцируется ацетальдегидом, который токсичнее алкоголя примерно в 30 раз. По данным И. А. Сытинского (1950), уксусный альдегид или его производные с биогенными аминами замещают в нервных окончаниях катехоламины, способствуя тем самым их освобождению и действию на ретикулярную формацию мозга. Развитие эйфории, галлюцинаторных и стимулирующих эффектов в ЦНС при алкогольной интоксикации обусловлено повышенными концентрациями ацетальдегида, что доказано биохимическими исследованиями, проведенными у больных с острыми и хроническими отравлениями.

В нейротоксичности этанола существенное значение имеет и уже упомянутый выше дефицит НАД⁺, так как при его недостатке резко замедляется глюконеогенез (ресинтез глюкозы *de novo* из аминокислот, жиров и лактата), являющийся главным источником питания нейронов головного мозга.

Итак, дисбаланс тормозных и возбуждающих медиаторных систем мозга, нарушение НАД⁺-зависимых процессов ресинтеза АТФ в нервных клетках и метаболический ацидоз являются патогенетической основой нейротоксического действия этанола.

Морфологические изменения в головном мозге при острой алкогольной интоксикации характеризуются набуханием стенки сосудов с отложением в них гиалина и фибрина, что приводит к нарушению проницаемости, уменьшением числа нервных клеток и их дегенеративной деградацией. Наиболее выраженные структурные изменения отмечаются в коре больших полушарий, ядрах мозжечка и полосатом теле. Патологоанатомическая картина в весьма большой степени свидетельствует об энцефалопатии смешанного генеза (токсического и гипоксического).

3.5.2. Влияние этанола на сердечно-сосудистую систему

Влияние на сердце и сосуды связано с нарушением регуляции сосудистого тонуса на фоне вызываемых алкоголем изменений метаболизма, структуры и функции сердечной мышцы. Влияние

этанола на сердечно-сосудистую систему укладывается в картину алкогольной кардиомиопатии. Ряд вызванных этанолом нарушений деятельности сердца по течению напоминают диспротсинемический миокардит, часто протекающий на фоне алкогольной гепатопатии. Кроме того, при хронической алкогольной интоксикации патологоанатомически может выявляться кардиосклероз, дегенеративное ожирение миокарда, расширение полостей сердца.

Вообще же отрицательное влияние острого, а особенно хронического воздействия алкоголя на сердечно-сосудистую систему весьма многообразно. Это — и уже упомянутая алкогольная кардиомиопатия, и потенцирующее влияние алкогольной интоксикации, способствующее развитию и прогрессированию таких распространенных заболеваний, как гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца. В патогенезе алкогольной кардиомиопатии важнейшая роль отводится метаболическим нарушениям миокарда с угнетением активности ферментов, синтеза АТФ, ацидозом, дисэлектролитными сдвигами и т. п. Кроме того, допускается опосредованное влияние на сердечную мышцу метаболических сдвигов, вызванных типичным для алкогольной интоксикации дефицитом тиамин. Клинические проявления кардиомиопатии обусловлены в первую очередь сердечной недостаточностью с нарушением сократительной функции миокарда.

3.5.3. Влияние этанола на пищеварительную систему

Влияние алкоголя на функцию органов пищеварения разнообразно и имеет сложный генез. При частом и длительном его приеме изменения со стороны органов пищеварения зачастую носят патологический характер. Так, прием слабых растворов спирта (5-20%) вызывает повышение желудочной секреции, более концентрированные растворы (25—50%) приводят к ее снижению и резкому усилению продукции слизи, а 70—96% спирт оказывает прижигающее действие на слизистую оболочку желудка. При остром действии алкоголя нарушается секреторная функция поджелудочной железы: сначала происходит резкое усиление секреции, а затем ее истощение. При длительном или хроническом употреблении алкоголя обычно развивается панкреатит.

В формировании токсических эффектов этанола большое значение имеет также его влияние на печень. Внутриклеточный катализ этанола происходит значительно быстрее, чем усвоение освобожденной при этом энергии. Это влечет за собой снижение пиридинового запаса, который необходим для нормального течения метаболических процессов в гепатоцитах: формируется

гиперполяризация мембран, что нарушает трансмембранный массоперенос в целом. Дисбаланс внутриклеточного метаболизма в гепатоците сопровождается накоплением триглицеридов и жирных кислот, что в конечном итоге приводит к жировой дистрофии печени (жировому гепатозу). Ультраструктурные признаки включения жира в гепатоциты наблюдались у добровольцев даже после однократного приема ими 270 г водки (Robbuis S., 1984, цит. по Афанасьеву В. В., 2002). Дополнительным морфологическим субстратом алкогольной гепатопатии являются ин-терстициальные воспалительные процессы и очаговые некрозы. Первопричиной функциональных, а в дальнейшем и морфологических изменений гепатоцитов при воздействии алкоголя являются нарушения метаболизма в печени при окислении этанола. Как уже указывалось выше, главным результатом окисления этанола в цитоплазме является увеличение соотношения НАДН/НАД⁺ в клетках печени. С этим обстоятельством связаны все дальнейшие метаболические отклонения. Напрямую от этого зависит возрастание соотношения лактат/пируват, что приводит к гиперлактацидемии, при которой уменьшается потребление лактата и увеличивается ею накопление в печени. В свою очередь рост содержания лактата ведет к ацидозу, на фоне которого уменьшается способность почек выводить мочевую кислоту. Повышенное содержание лактата стимулирует накопление коллагена, увеличивает количество а-глицерофосфата, что в свою очередь способствует накоплению триглицеридов в печени. На фоне торможения реакций цикла Кребса (из-за дефицита НАД⁺) митохондрии используют водород этанола, а не жирных кислот. Получается, что жирные кислоты уже не могут являться главным источником накопления энергии в печени и они фактически заменяются этанолом. Конечной стадией развития алкогольной гепатопатии является алкогольный цирроз печени.

Для хронической интоксикации этанолом характерно развитие синдрома мальабсорбции, вследствие того, что этанол является субстратом для ферментов, участвующих в окислении эндогенных спиртов, в частности ретинола. Субстратная активация этих ферментов при злоупотреблении алкоголем приводит к повышению скорости разрушения ретинола и формированию функционального дефицита витамина А. В связи с этим у лиц, страдающих алкоголизмом, наблюдаются многочисленные проявления гиповитаминоза А. Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается развитием дефицита и других нутриентов — протеина, витаминов и микроэлементов, что служит патогенетической основой формирования полиорганной патологии.

3.6. Основные проявления острой интоксикации этанолом

' - . >'

Глубина острой алкогольной интоксикации и выраженность ее симптомов во многом определяются количеством введенного в организм абсолютного этанола на 1 кг массы тела и концентрацией его в крови. Смертельная доза этилового спирта для взрослых сильно зависит от индивидуальной чувствительности и может колебаться в значительных пределах. Считается, что летальный исход может развиваться при приеме 250-400 мл чистого этанола или 4—8 г этилового спирта на 1 кг массы тела человека.

Условно принято диагностировать четыре степени тяжести острого алкогольного опьянения: легкую, при концентрации этанола в крови от 0,3 до 1,5 г/л, среднюю (1,5-2,5 г/л), тяжелую (2,5-3,5 г/л) и крайне тяжелую (более 3,5 г/л). Кроме того, по характеру клинической картины выделяют ряд типов алкогольного опьянения: простое опьянение, измененные формы простого опьянения, патологическое опьянение. Измененные или атипичные формы простого алкогольного опьянения — это состояния, при которых происходит чрезмерно резкое усиление или ослабление каких-либо расстройств или появление симптомов, не свойственных обычному простому опьянению. Патологическое опьянение — это вызванный приемом алкоголя сверхострый транзиторный психоз, который характеризуется сумеречным помрачением сознания с последующим резким психическим и физическим истощением. Патологическое опьянение — достаточно редкое состояние, оно встречается в 0,4-0,7% случаев острой алкогольной интоксикации.

В динамике острой алкогольной интоксикации выделяют две последовательные фазы: наркотическую (обусловленную, главным образом, действием циркулирующего в крови этанола) и ксенобиотическую (иногда называемую похмельной), являющуюся преимущественно проявлением совокупности токсических эффектов ацетальдегида.

Уровень этанола в крови является наиболее достоверным показателем степени тяжести наркотической фазы острой алкогольной интоксикации. Считается, что выраженным ее проявлением соответствует концентрация алкоголя в крови в пределах 1,5-3,0 г/л (150-300 мг%, или 32,6-65,7 мМ/л). Алкогольная кома развивается при концентрации этанола в крови около 3 г/л (300 мг%, или 65,7 мМ/л), смертельным уровнем алкоголя является 5-6 г/л (500-600 мг%, или 109,5-131,4 мМ/л). Следует учитывать, что содержание этанола эндогенного происхождения в крови человека составляет 0,00008 — 0,04 г/л. На рисунке 5 приведены данные, демонстрирующие зависимость степени тяжести острой алкогольной интоксикации от концентрации этанола в крови. Выраженность и динамика развития основных проявле-

ний острой интоксикации этанолом в зависимости от содержания яда в крови приведены в таблице 6.

Для правильного сопоставления цифровых данных следует учитывать соответствие различных единиц измерения этанола:

$$\begin{aligned} 100 \text{ мг}\% &= 100 \text{ мг/1 дл} = 0,1 \text{ г/100 мл} = 0,1\% = 27,1 \text{ мМ/л} = \\ &= 0,127 \text{ об.}\% \end{aligned}$$

В наркотическую фазу острой алкогольной интоксикации ее тяжесть определяется глубиной комы и сопутствующими осложнениями. Алкогольная кома представляет собой вариант наркотической комы и характеризуется энцефалопатией смешанного (токсического и гипоксического) генеза, проявляющейся комой и неврологическими расстройствами, нарушением функции дыхания по аспирационно-обтурационному (обструкция дыхательных путей секретом трахео-бронхиального дерева, слюной, рвотными массами, западением языка), а в далеко зашедших случаях и центральному типу, патологией со стороны сердечно-сосудистой системы (миокардиодистрофией и относительной гиповолемией с развитием циркуляторного коллапса), острым нарушением метаболизма (метаболическим ацидозом), токсической гепато- и нефропатией, а также острым гастритом (или обострением хронического).

В качестве последовательных стадий алкогольной комы выделяют поверхностную и глубокую кому. По мере углубления алкогольной комы меняется соотношение этанола моча/кровь: при поверхностной оно составляет в среднем 1,22—1,34, а при глубокой всегда меньше 1.

Осложнения могут развиваться как в токсикогенной, так и в соматогенной стадии острой алкогольной интоксикации. Для токсикогенной стадии характерны развитие острой дыхательной недостаточности по центральному типу (аспирации, пневмонии), нарушения центральной и периферической гемодинамики, отек головного мозга, судороги, миоренальный синдром (позиционного сдавления мягких тканей) и т. д., что значительно утяжеляет состояние отравленных и ухудшает прогноз. В соматогенной стадии острой алкогольной интоксикации (в посткоматозном периоде) на первое место, как правило, выходят психоневрологические и гастроинтестинальные расстройства, поражения паренхиматозных органов (печени и почек) и инфекционные осложнения.

В посткоматозном периоде у хронических алкоголиков возможны развитие токсической гепато- и нефропатии, синдрома Мэллори—Вейса с желудочным кровотечением, выраженной гипогликемии и алкогольный кетоацидоз (развивается из-за накопления кетоислот вследствие дефицита НАД⁺).

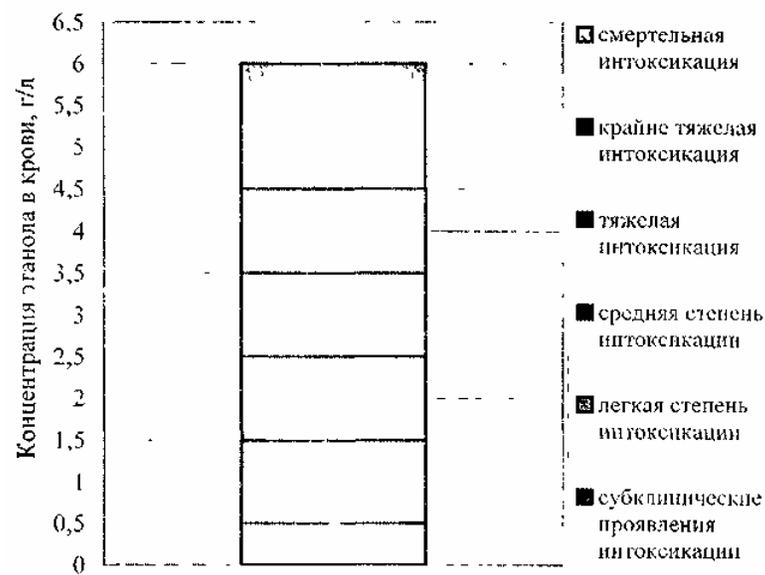


Рис. 5. Зависимость тяжести алкогольной интоксикации от концентрации этанола в крови

Психоневрологические нарушения относятся к поздним осложнениям острой интоксикации и могут проявляться астено-вегетативными расстройствами, а при длительной предшествовавшей алкоголизации развитием алкогольного абстинентного синдрома и металкольных психозов (делириев, галлюцинозов, бредовых психозов и различных вариантов алкогольных энцефалопатий), а также моно- и полиневритов и нейропатий.

В ряде случаев острая интоксикация может осложняться развитием алкогольных энцефалопатий, как острых (Гайе—Вернике), так и хронических (корсаковский синдром, алкогольный псевдопаралич, алкогольная мозжечковая дегенерация). Серьезным осложнением позднего посткоматозного периода, развивающимся на фоне хронического алкогольного поражения ЦНС, является миелиолиз варолиева моста. Острая интоксикация у хронических алкоголиков может осложняться острой (или обострением хронической) нейропатией, а также алкогольным амаврозом.

Поражения почек могут проявляться развитием гипохлоремической почки, интерстициальным нефритом и острой почечной недостаточностью (ОПН) вследствие синдрома позиционного сдавления.

В соматогенной стадии отравлений этанолом, обычно на фоне предшествовавшего длительного запоя возможно развитие острого алкогольного гепатита и холецистопанкреатита.

Таблица 6

Динамика проявлений острой интоксикации этанолом в зависимости от его содержания в крови (по L. Joldrank, 1994)

Уровень этанола в крови (г/л)	Основные проявления интоксикации
0,1–0,5	Субклинические проявления. Изменения регистрируются только специальными тестами
0,3–1,2	Эйфория. Увеличение контактности, говорливости, повышенная самооценка, снижение внимания, нарушение выполнения задания при тестовой оценке
0,9–2,5	Возбуждение. Эмоциональная лабильность, снижение тормозных процессов, потеря критики, нарушение памяти и способности к сосредоточению, нарушение восприятия и снижение времени реакции, мышечная дискоординация
1,8–3,0	Оглушение. Дезориентация, вязкая речь и ментальная спутанность, головокружение, гиперэмоциональность, сенсорные нарушения, увеличение порога восприятия боли
2,7–4,0	Ступор. Нарушение сознания до глубины сопора, выраженное снижение ответа на стимулы, полная мышечная дискоординация, неспособность стоять и сидеть, рвота, непроизвольные мочеиспускание и дефекация, гипотермия, гипогликемия, судороги
3,5–5,0	Кома. Анестезия, аналгезия, снижение рефлексов, гипотермия, нарушения дыхания, депрессия гемодинамики. Возможна смерть
Более 7,0	Смерть от остановки дыхания

Наркотическое действие этанола наиболее быстро развивается у женщин, пожилых людей и лиц, перенесших черепно-мозговые травмы. Его усиливает совместный с алкогольными напитками прием транквилизаторов, нейролептиков и снотворных средств (приложение 10). Напротив, препараты, ускоряющие элиминацию этанола (фруктоза, витамины группы В) или обеспечивающие высокую скорость НАД⁺-независимых биоэнергетических процессов в тканях (препараты янтарной кислоты), могут уменьшать выраженность наркотического действия алкоголя.

Ксенобиотическое действие этанола, обусловленное преимущественно ацетальдегидом, существенно усугубляется препаратами, ингибирующими АльДГ. К ним относятся:

- препараты, применяемые для выработки отрицательного отношения к алкоголю (тетурам, антабус, дисульфирам);
- некоторые обезболивающие и жаропонижающие средства (бутадиион, амидопирин, ибупрофен, индометацин, вольтарен,

парацетамол и его комбинации — колдрекс, солпадеин, панадол, панадеин и др.);

— ряд антибактериальных препаратов — изониазид, фурадонин, фуразолидон.

В большинстве случаев диагностика острого отравления этанолом не представляет больших сложностей. Одним из важных признаков является запах алкоголя в выдыхаемом воздухе (табл. 7). Считается, что он появляется при концентрации этанола в крови не ниже чем 0,3‰, а четко определяется при 1-1,2‰. **Однако ни субъективные жалобы больного, ни данные объективного обследования и оценки состояния пострадавшего не являются достаточными для установления диагноза. Он становится юридически достоверным при наличии данных химического определения этанола в биосредах.**

Таблица 7

Наличие запаха алкоголя в выдыхаемом воздухе (ч), в зависимости от количества выпитых спиртных напитков (по В. В. Афанасьеву, 2002)

Название напитка	Количество, г	Сохранение запаха спиртного, ч
Водка	50	1,5
	100	3,5
	200	7
	250	9
	500	18
Коньяк	100	4
	150	5
Шампанское	100	1
	150	5
Португвин	200	3,4
	300	4
	400	5
Пиво	—	0,45

3.7. Основные принципы лечения острых отравлений алкоголем

Лечение острых отравлений этанолом проводится по общим правилам. Отравления алкоголем легкой и средней степени, как правило, в терапии не нуждаются. При отравлениях алкоголем основу лечебных мероприятий составляют процедуры по удалению не всосавшегося яда из желудочно-кишечного тракта и профилактика нарушений, характерных для ксенобиотической фазы действия этанола. У больного вызывают рвоту, повторяя процедуру до появления чистых промывных вод. Для ускорения выведе-

дения этанола из организма назначают внутрь 100—120 г фруктозы в виде водного раствора.

Инфузионная терапия проводится с целью детоксикации, стабилизации гемодинамики, коррекции водно-электролитного и кислотно-основного состояния кристаллоидными, коллоидными растворами и глюкозой под контролем пульса, артериального и центрального венозного давления, сердечного индекса, общего периферического сопротивления, гематокрита (Ht 35—36%), концентрации гемоглобина и электролитов. Объем инфузии в среднем составляет 2,0 л и более при соотношении коллоидных к кристаллоидным растворам 1:3.

Важное значение в течении интоксикации играет ранняя ликвидация нарушений КОС, поскольку длительное существование метаболического ацидоза, закономерно развивающегося при отравлениях алкоголем, способно само по себе оказывать выраженное неблагоприятное влияние на различные системы организма.

Для коррекции метаболического ацидоза используют ошелачивающие растворы, из которых наиболее широкое применение нашел 3—5% раствор гидрокарбоната натрия. Дозу необходимого гидрокарбоната натрия для коррекции метаболического ацидоза рассчитывают по формуле:

$$V = \frac{[BE] \times P}{2},$$

где V — объем 5% раствора гидрокарбоната натрия, мл; BE — показатель избытка или недостатка буферных мощностей; P — масса тела, кг

Однако при введении гидрокарбоната натрия, особенно быстро, у отравленных этанолом нередко развиваются ознобopodobные гиперкинезы, гипергидроз, тахикардия и т. д. Поэтому более оправдано осуществлять коррекцию метаболического ацидоза с помощью растворов, содержащих пируват натрия или трис-буфер.

В поздние сроки при развитии метаболического алкалоза, сочетающегося с гипокалий- и гипохлоремией, наиболее целесообразно введение триады Лабора (КС1 5% — 20—40 мл, 10—20% р-р глюкозы 500—1000 мл, инсулин 16—20 ЕД). При одновременном использовании антиоксидантов, гипокалиемию удается устранить практически вдвое быстрее, чем без них.

При интоксикациях алкоголем с целью ускорения метаболизма ядов, нормализации обменных процессов целесообразно сочетание внутривенного введения глюкозы (10—20% р-р глюкозы

Картина напоминает алкоголь-тетурамную реакцию и может быть связана с торможением, при увеличении рН, активности АльДГ, оптимум которой лежит в резко кислой среде (рН 4-5).

500—1000 мл) с инсулином (16—20 ЕД) и комплекса витаминов (В₆ - 5% - 3-5 мл, В₆ - 5% - 3-5 мл, В₁₂ - 300-500 мкг, 1% никотиновой кислоты 2—4 мл, 5% аскорбиновой кислоты 5—10 мл, липоевой кислоты 0,5% — 2—3 мл), унитиола (5% — 5—10 мл).

Большое значение в терапии острой алкогольной интоксикации уделяется быстрому выведению больных из коматозного состояния, что определяет течение отравления и его исход. В связи с этим в последнее время формируются два перспективных направления совершенствования терапии острых отравлений алкоголем: первое — использование средств, действующих на медиаторные системы; второе — создание препаратов, ускоряющих биотрансформацию и выведение этанола и продуктов его метаболизма.

Из медиаторных препаратов внимание привлекают дыхательные analeптики и «чистые» антагонисты опиатных рецепторов. В последнее время появились отдельные сообщения об успешном лечении отравлений алкоголем с помощью веществ, обладающих холиномиметическим и ГАМК-ергическим действием.

Рядом авторов в качестве средств патогенетической терапии отравлений алкоголем предлагается применять препараты янтарной кислоты, введение которых необходимо начинать как можно раньше.

Для профилактики остаточных явлений острой алкогольной интоксикации больным назначают глицин — препарат, при взаимодействии с ацетальдегидом образующий в тканях нетоксичный продукт — аминокислоту треонин. Глицин дают в виде сублингвальных таблеток по 0,1 г 3—4 раза в сутки.

Средства симптоматической терапии (обезболивающие и жаропонижающие препараты) целесообразно применять лишь при интенсивной головной боли как одном из проявлений ксенобиотической фазы острой алкогольной интоксикации.

Больные в состоянии алкогольной комы нуждаются в интенсивной терапии (рис. 6). Прежде всего нормализуется нарушенное дыхание и восстанавливается адекватная гемодинамика. Тщательное промывание желудка производится после коррекции дыхания и сердечной деятельности. Большое внимание уделяется мерам по коррекции метаболического ацидоза и иных нарушений кислотно-основного состояния. С целью нормализации энергетического обмена внутривенно вводят концентрированные растворы глюкозы с инсулином и комплексом витаминов, а также инъекционные препараты янтарной кислоты — мексидол, реамберин и др. Целесообразно введение тиамин (100 мг внутривенно) для профилактики токсической посталкогольной энцефалопатии Вернике. При своевременном проведении реанимационных мероприятий прогноз благоприятен. Он сомнителен, если длитель-

ность комы превышает сутки, что свидетельствует о необратимом поражении жизненно важных органов и систем.

Лечение патологических форм опьянения, алкогольного абстинентного синдрома, неврологических осложнений интоксикации этанолом относится к компетенции неврологии, психиатрии и наркологии

Современные тенденции терапии алкогольной интоксикации учитывают особенности уже расшифрованных механизмов токсикодинамики этанола. Коррекция нарушений функции нервной системы осуществляется включением в схемы лечения препаратов янтарной кислоты, ноотропов, лигандов NMDA-рецепторов и др. В последние годы разработаны стандарты лечения алкогольной интоксикации в зависимости от степени тяжести и стадии отравления, конкретной клинической формы интоксикации, степени зависимости человека от алкоголя, выраженности абстинентного синдрома, от наличия или отсутствия осложнения. Более подробные рекомендации по вопросам оказания медицинской помощи можно получить из пособия для врачей Ю. Ю. Бонитенко с соавт. «Острые отравления алкоголем и его суррогатами» (СПб., 2000) и Стандартов оказания наркологической помощи (СПб., 2000).

4.

ТОКСИКОЛОГИЯ МЕТИЛОВОГО СПИРТА (МЕТАНОЛА)

4.1. Физико-химические свойства метанола

Метиловый спирт (CH_3OH , метанол, карбинол, древесный спирт) — первичный, одноатомный, алифатический спирт) — представляет собой бесцветную прозрачную летучую жидкость, по вкусу и запаху напоминающую этиловый спирт. Молекулярная масса метанола составляет 32,04; относительная плотность при 20°C — $0,791\text{ г/см}^3$; температура кипения $64,65^\circ\text{C}$ Метанол легко смешивается с водой, эфиром, ацетоном и спиртами в любых соотношениях, является хорошим растворителем жиров, масел и других органических веществ. Широко применяется в промышленности и лабораторном деле как растворитель, компонент ряда моторных топлив, в качестве реагента в органическом синтезе, производстве полимерных материалов, лаков, красок, в медицинской лабораторной практике как лучший растворитель красок для цитологических и гистологических исследований

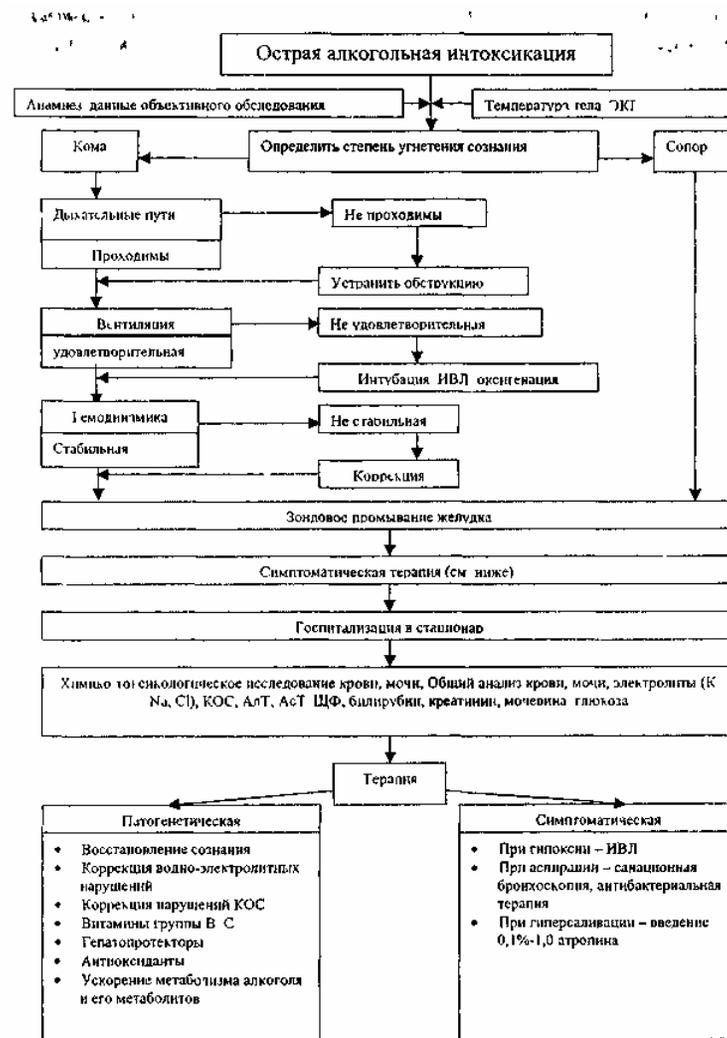


Рис. 6. Алгоритм действий при острой алкогольной интоксикации (по Ю. Ю. Бонитенко и соавт., 2003)

и т. п. Особое значение имеет факт использования метанола для денатурирования этилового спирта.

Данные о содержании метанола в различных промышленных продуктах представлены в таблице 8.

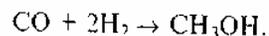
Таблица 8

Содержание метанола в промышленных продуктах

Наименование продукта	Содержание метанола, %
Растворители лаков	5—15
Растворители красок	4—40
Стеклоочистители*	60—100
Топливные антифризы	99—100

* Использование метанола в составе сертифицированных рецептур стеклоочистителей запрещено, однако при и/или кустарном производстве метиловый спирт является, как правило одним из основных компонентов

Метанол получают из оксида углерода и водорода под давлением 6 МПа в присутствии катализаторов $\text{SiO}/\text{Сr}_2\text{O}_3$, при температуре 200–300°C



Впервые метиловый спирт был получен при сухой перегонке древесины в 1661 г. Длительное время считалось, что при употреблении внутрь отравление вызывает не метанол, а примеси, образующиеся при перегонке древесины и придающие жидкости неприятный запах и вкус. Поэтому получение в конце XIX столетия химически чистого метанола сопровождалось попыткой изготовления алкогольных напитков на его основе, вызвавших большое число отравлений («напиток легионеров»).

В атмосферный воздух метанол может поступать с выбросами производств, в водоемы — со сточными водами. В частности, в сточных водах предприятий целлюлозно-бумажной промышленности находят 4,5—5,8 г/л метанола, при производстве фенолформальдегидных смол в водоемы поступает от 20 до 25 г/л метилового спирта. В воздухе рабочей зоны производств по изготовлению кинофотопленки присутствует до 11,6 мг/м³ метанола, при изготовлении синтетических волокон его концентрация может составлять от 17,7 до 60 мг/м³.

4.2. Токсичность метанола

Средняя смертельная доза метанола при приеме внутрь составляет около 100 мл, но индивидуальная чувствительность к яду обуславливает колебания смертельной дозы от 30 до 250 мл. В литературе описан случай развития слепоты при приеме 15 мл метилового спирта, также встречаются сведения о минимально

токсической дозе равной 7—8 мл и минимально смертельной — 30—100 мл. Отравления возможны также при употреблении больших количеств безалкогольных напитков, изготавливаемых с добавлением подслащающего средства аспартама, при метаболизме которого в организме человека может образовываться до 250 мг метанола в сутки

Пороговая концентрация метанола по ощущению запаха составляет 4,1 мг/м³ по влиянию на световую чувствительность глаз — 3,1 мг/м³ по раздражающему действию — 4,5 мг/м³ по депрессивному воздействию на биоэлектрическую активность головного мозга — 1,46 мг/м³. Пары метанола относятся к 3-му классу опасности, предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны (ПДК_{п.}) — 5 мг/м³, среднесуточная в атмосферном воздухе окружающей среды (ПДК_{сс}) — 0,5 мг/м³, в воде водоемов санитарно-бытового использования (ПДК_н) — 3 мг/л, предельно допустимый уровень метилового спирта на коже рук — 0,002 мг/см².

4.3. Особенности токсикокинетики метанола

Отравления метанолом чаще всего происходят при приеме спирта внутрь. При определенных условиях возможны также острые перкутанные и ингаляционные отравления (облив значительной поверхности тела, длительное пребывание в атмосфере с высокой концентрацией яда). Токсикокинетика метанола очень сходна с таковой этилового спирта. Как и все представители алифатических спиртов, метанол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и с кожи. Уже через 1 ч после перорального приема в крови обнаруживается максимальная концентрация яда. Средние значения смертельных концентраций в плазме крови составляют 1 г/л, но описаны случаи выздоровления отравленных при уровне метанола до 9,2 г/л. Метиловый спирт достаточно равномерно распределяется в тканях, наибольшая его концентрация определяется в богатых жидкостью органах. Объем распределения (V_d) метанола составляет 0,6 л/кг. В отличие от этанола метиловый спирт значительно медленнее окисляется АДГ, поэтому в биосредах определяется в неизменном виде до 3-5 и даже 7 сут. В течение нескольких суток метанол может элиминироваться слизистой оболочкой желудка и повторно всасываться в кровь. При низких концентрациях метанола в крови его элиминация подчиняется законам кинетики первого порядка (снижение концентрации обратно пропорционально времени), при высоких —

нулевого порядка (снижение концентрации не зависит от времени и составляет 8,5 мг/дл в час). Следовательно, в этих условиях различны и периоды полувыведения метанола: 14-27 ч для низких концентраций спирта и до 30 ч и более при высоких дозах. Следует также отметить, что блокада АДГ этанолом увеличивает период полувыведения метилового спирта в среднем до 35 ч и более.

По мнению разных авторов, в печени, обладающей наибольшей окислительной способностью, разрушается до 95% попавшего в организм метанола, остальной объем выводится с выдыхаемым воздухом (1%) и мочой (около 5%) в неизменном виде. От 5 до 20% принятого метилового спирта выделяется через почки в виде муравьиной кислоты, которая определяется в моче до 5—7 сут с момента приема метанола.

Основными продуктами биотрансформации метанола являются формальдегид и муравьиная кислота. На первом этапе биотрансформации из метилового спирта при участии АДГ образуется формальдегид. В дальнейшем формальдегид частично связывается с белками, однако большая его часть под влиянием АльДГ превращается в муравьиную кислоту. Следует отметить, что окисление формальдегида до муравьиной кислоты осуществляется быстро, в то время как кислота (формиат) метаболизируется достаточно медленно. В целом же скорость-лимитирующей реакцией во всей метаболической цепи метанола является реакция образования формальдегида. Существенное значение в развитии токсических эффектов метилового спирта играет фолиевая кислота — один из кофакторов метанолаксилирующих ферментных систем. Основные пути метаболизма метанола представлены на рисунке 7.

Известно, что, по сравнению с другими млекопитающими, у человека депо фолиевой кислоты в печени сильно редуцировано и почти полностью отсутствуют ферменты ее обмена. В экспериментальных исследованиях на крысах и обезьянах (Lavelle K., 1977, McMartin R., 1977), было установлено, что при введении метанола животным, получавшим пищу с низким содержанием фолиевой кислоты, накопление муравьиной кислоты происходило более интенсивно, чем в контроле. В свою очередь при добавлении в корм опытной группы необходимого количества фолатов этот эффект нивелировался. Применение тетрагидрофолиевой кислоты до или сразу после метанола позволяло существенно снизить концентрацию муравьиной кислоты в крови отравленных животных. Вероятно, именно этим и объясняется тот факт, что у лиц с неполноценным питанием и алиментарной недостаточностью клиническая картина отравления метанолом развивается более быстро, а интоксикация протекает тяжелее.

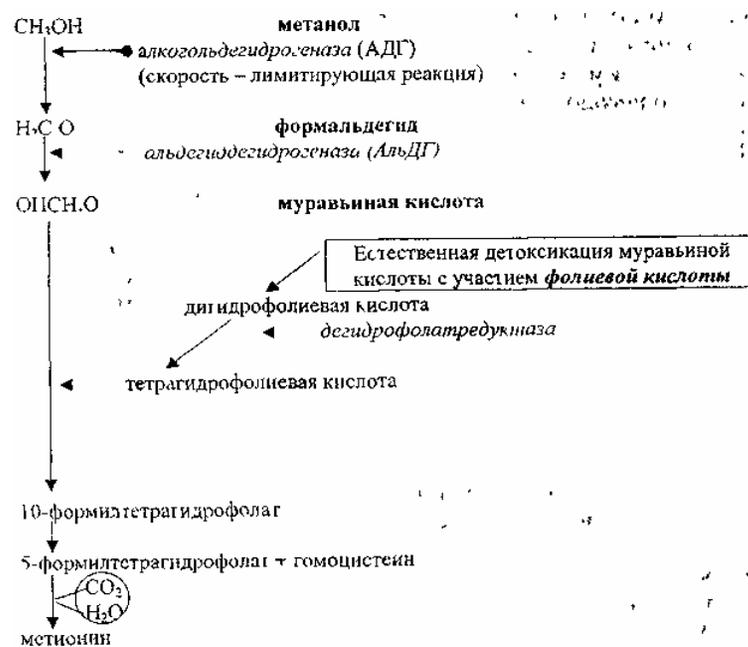


Рис. 7. Основные пути биотрансформации метилового спирта

1 4.4. Механизм токсического действия метанола

Метанол и его метаболиты считаются сильными нервно-сосудистыми и протоплазматическими ядами, нарушающими окислительное фосфорилирование, вызывая тем самым дефицит АТФ, особенно в тканях головного мозга и сетчатке глаз. Кроме того, метиловый спирт и продукты его метаболизма вмешиваются в обмен медиаторов и других биологически активных веществ. Большое значение в механизме токсического действия метанола имеет его способность вызывать метаболический ацидоз, который усиливает действие формиата, как мощного ингибитора тканевого дыхания. В литературе имеются указания, что метаболический ацидоз усугубляется недостаточным насыщением крови кислородом из-за его расходования на окисление метанола. Не следует также забывать, что ацидоз и сам по себе блокирует тканевое дыхание.

В отличие от ядов общетоксического действия формиат не обладает высоким аффинитетом к гемопротейнам и, являясь эндо-

генным субстратом, взаимодействует с системой цитохромов в недиссоциированном виде, что и определяет низкую скорость вызываемого им угнетения тканевого дыхания. Кроме того, в отличие от общеядовитых веществ, метаболиты метанола действуют не на всем протяжении цепи электронного транспорта.

Наиболее чувствительной к метанолу и продуктам его биотрансформации является ЦНС, и в частности сетчатка глаза и зрительный нерв, что свидетельствует об избирательности поражения различных ее отделов. Считается, что в основе окулотоксического действия метанола лежат нарушения процессов окислительного фосфорилирования в системе цитохромоксидазы (вызываемые продуктами его метаболизма), в результате чего нарушается ресинтез АТФ, страдает энергообеспечение и как следствие этого развиваются демиелинизация и последующая атрофия зрительного нерва (рис. 8).

4.5. Основные проявления острой интоксикации метанолом

Отравления метиловым спиртом характеризуются двухфазностью развития патологического процесса. Так, на первом этапе ведущим является наркотический эффект, связанный с действием исходного вещества, который может привести к развитию токсической комы с остановкой дыхания и сердечной деятельности. Однако по сравнению с другими спиртами метанол вызывает менее выраженное угнетение функции ЦНС, даже несмотря на его высокие концентрации в биосредах. На втором этапе преобладают изменения паренхиматозных органов и межучного метаболизма, обусловленные продуктами токсификации метанола.

В клинической картине интоксикации принято выделять следующие периоды: начальный, скрытый, выраженных клинических проявлений и последствий.

Сразу после приема метанола развивается состояние, сходное с алкогольным опьянением, отличительной особенностью которого является то, что оно менее выражено, чем при приеме аналогичных доз этанола. Если опьянение вызвано только метанолом, то оно, как правило, не достигает наркотической фазы. Уже в этом периоде больные могут отмечать недомогание, общую слабость, головокружение, головную боль, тошноту. Состояние опьянения может смениться тяжелым сном, длительность которого прямо зависит от дозы яда.

Вслед за опьянением наступает скрытый период, продолжительность которого может колебаться от 1—2 до 12 и более часов.

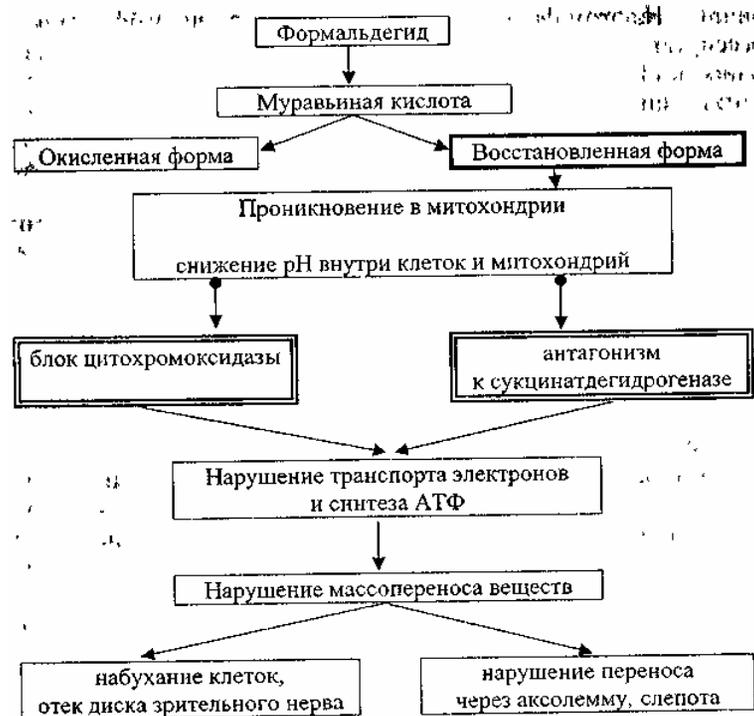


Рис. 8. Механизмы окулотоксического действия метанола (по В. В. Афанасьеву, 1995)

При интоксикациях легкой степени и в ряде случаев при отравлениях средней степени скрытый период может достигать 2—3 сут.

Вслед за скрытым периодом наступает стадия выраженных клинических проявлений, которая манифестирует симптомами гастрита (тошнотой, повторной рвотой, болями в эпигастральной области, напряжением мышц передней брюшной стенки), токсической энцефалопатии (от психомоторного возбуждения до развития коматозного состояния) и общей интоксикации (недомоганием, головокружением, головной болью, мышечной слабостью, болями в икроножных мышцах). Характерным проявлением интоксикации в этот период является появление и постепенное нарастание явлений токсической офтальмопатии: мелькание мушек перед глазами, двоение в глазах, неясность видения, вялая реакция на свет или ее отсутствие, а в тяжелых случаях — развитие

слепоты. На этом фоне при тяжелых интоксикациях быстро прогрессирует острая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность. В более поздние сроки на первое место в клинической картине интоксикации выходят явления токсической гепато- и нефропатии и миокардиодистрофии. Среди метаболических нарушений ведущим является декомпенсированный метаболический ацидоз.

По степени тяжести различают легкую, среднюю (офтальмическую) и тяжелую (генерализованную) формы отравления.

Легкие отравления протекают с преобладанием симптомов острого гастрита (тошнотой, рвотой, болями в эпигастрии) и резко выраженными общемозговыми расстройствами (недомоганием, слабостью, заторможенностью, головными болями). Характерным для отравлений метанолом является токсический гастрит, который наблюдается в 70% случаев и проявляется диспептическими расстройствами и выраженным болевым синдромом. Как правило, у пострадавших с легкими отравлениями метанолом выявляются и симптомы поражения глаз — туман, мелькание «мушек» или наличие «сетки*» перед глазами, расширение зрачков и ослабление их реакции на свет. В дальнейшем у больных может наблюдаться глубокий и длительный сон, после которого недомогание сохраняется. Продолжительность интоксикаций легкой степени обычно не превышает 3—5 сут, однако явления астенизации сохраняются на протяжении более длительного времени.

При отравлениях средней тяжести на фоне умеренно выраженных общих симптомов интоксикации ведущими являются нарушения зрения вплоть до полной слепоты. Следует отметить, что расширение зрачков с подавлением фотореакции — типичный признак отравления метанолом, который часто наблюдается еще в скрытом периоде до появления выраженных нарушений зрения. При обследовании таких больных выявляются снижение остроты зрения, диплопия, изменения цветоощущения, мидриаз, фиксированность взора. При офтальмоскопии в ранние сроки интоксикации регистрируют отек сетчатки и зрительного нерва, расширение вен, иногда мелкие кровоизлияния, а в более поздние сроки — бледность соска, сужение артерий, сужение полей зрения и скотому (признаки неврита зрительного нерва). Окуло-токсическое действие проявляется в различные сроки после приема яда (от 40 мин до 72 ч), при этом снижение зрения может быть постепенным (в течение 3—4 сут) или стремительным (в течение первых суток), равномерным или неравномерным (при слепоте на один глаз зрение вторым глазом может быть сохранено). В некоторых случаях отмечается временное улучшение зре-

ния (на 3—4 сут) с дальнейшим наступлением частичной или полной слепоты вследствие демиелинизации и последующей атрофии зрительного нерва, как правило, необратимой. Тем не менее в литературе имеются сведения об обратимости нарушений зрения при интоксикациях метанолом средней степени, однако такие наблюдения встречаются сравнительно редко.

Для тяжелого отравления метанолом характерны умеренно выраженное начальное опьянение и бурное развитие клинической картины, хотя четкой зависимости между темпами развития и выраженностью проявлений интоксикации не наблюдается. После скрытого периода появляются резкая слабость, атаксия, головная боль, боли в эпигастрии (подобные «острому животу»), икроножных мышцах и поясничной области, тошнота, многократная рвота, быстрое нарушение зрения. Нарастает психомоторное возбуждение, которое сменяется глубоким угнетением сознания, вплоть до комы, в отдельных случаях возможно развитие резкого возбуждения и клонических судорог. Быстро прогрессируют нарушения дыхания по аспирационно-обтурационному типу и острая сердечно-сосудистая недостаточность (вплоть до развития экзотоксического шока). Уже в ранней стадии отравления могут наблюдаться явления токсической гепато- и нефропатии, миокардиодистрофии, часто развиваются такие осложнения, как острый панкреатит, пневмонии, отек легких и головного мозга. При осмотре у больных отмечается багрово-цианотичная окраска кожных покровов лица, шеи, воротниковой зоны, верхней половины грудной клетки. Зрачки резко расширены, реакция на свет отсутствует, в некоторых случаях определяются менингеальные симптомы и патологические знаки. Дыхание глубокое, шумное (ацидотическое), иногда наблюдаются патологические типы дыхания.

При неблагоприятном течении интоксикации летальный исход наступает, как правило, на 1—2-е сутки вследствие центральных нарушений дыхания и кровообращения. При благоприятном течении происходит постепенное восстановление всех функций, а на первый план выходят необратимые нарушения зрения. Поражения паренхиматозных органов наблюдаются нередко, но выражены они, как правило, весьма умеренно, не достигая степени острой печеночной или почечной недостаточности. Наиболее длительно сохраняются явления энцефалопатии с астенизацией, а в ряде случаев и с развитием микроорганического синдрома.

Диагноз отравления метанолом ставится на основании данных анамнеза, резко выраженного начального опьянения, длительного скрытого периода, после которого развиваются общемозго-

вые расстройства и метаболический ацидоз. Наиболее специфичными являются симптомы поражения глаз. Диагноз подтверждается определением метанола в крови и моче, для чего используется метод газовой хроматографии. Так, концентрация метанола в крови, соответствующая тяжелой степени интоксикации, составляет 0,3 г/л, а при концентрации 0,8 г/л и более, как правило, развивается летальный исход.

В таких случаях при внешнем осмотре трупа обнаруживают резко выраженное окоченение, широкие зрачки. При вскрытии — застойное полнокровие внутренних органов, множественные мелкие геморрагии, темную жидкую кровь, отек головного мозга, а в ранние сроки — запах метанола от внутренних органов. Присутствие метанола во внутренних органах, изменения ткани головного мозга, зрительного нерва и сетчатки подтверждают патологоанатомический диагноз.

4.6. Основные принципы лечения > острых отравлений метанолом

Терапия острых отравлений метанолом осуществляется в соответствии с общими принципами лечения острых экзогенных отравлений. Основной задачей первой помощи является скорейшее удаление метанола из желудочно-кишечного тракта, для чего проводят зондовое промывание желудка 1—2% раствором гидрокарбоната натрия или слабым раствором перманганата калия, после которого вводят энтеросорбент. В связи с тем что метанол и продукты его метаболизма повторно элиминируются слизистой оболочкой желудка, рекомендуется проведение повторных промываний желудка и энтеросорбции.

Важным компонентом комплексного лечения отравлений метанолом является антидотная терапия. Основным антидотом на сегодняшний день является этиловый спирт, конкурирующий с метанолом в основном за АДГ и уменьшающий образование формальдегида и муравьиной кислоты. Высокое сродство этанола ко всем ферментативным системам, метаболизирующим спирты, а также относительно низкая собственная токсичность и определяют его использование в качестве антидота при отравлениях токсифицирующимися спиртами. Поскольку взаимодействие метилового и этилового спирта с АДГ носит конкурентный характер, очень важно обеспечить постоянное присутствие этанола в биосредах на уровне не ниже 1 г/л. Длительность применения этанола определяется сроками элиминации яда, и в среднем составляет 3-5 сут. Показанием к проведению антидотной

терапии является подозрение на отравление метиловым спиртом. Этанол назначают перорально (в виде 20—40% раствора) или внутривенно (5—10% раствор) из расчета 2 г 96° этанола на 1 кг массы тела. Поддерживающая доза зависит от толерантности к этанолу, для злоупотребляющих алкоголем она составляет 120—150 мг/кг массы тела в час, для непьющих — 80—100 мг/кг в час. При проведении гемодиализа доза этанола обычно увеличивается в 2 раза в связи с ускорением его элиминации с диализирующей жидкостью.

Более предпочтительным является внутривенное капельное введение этанола под контролем его концентрации в крови [Бонитенко Ю. Ю. и др., 2000]. Это объясняется тем, что при пероральном применении этанол может увеличивать скорость всасывания метанола из желудка, что в свою очередь может привести к росту концентрации яда в тканях и ускорению его биотрансформации. С другой стороны, острая интоксикация метанолом сопровождается развитием токсического гастрита, сопровождающегося многократной рвотой, что также может существенно влиять на количество всосавшегося этанола при пероральном применении.

Кроме того, нельзя не отметить, что высокие дозы этанола не безразличны для организма. Этиловый спирт может способствовать усилению церебральных и гемодинамических нарушений, а также метаболических сдвигов в организме за счет образования значительных количеств ацетальдегида и ацетата. Поэтому для лечения острой интоксикации метанолом и другими токсифицирующимися спиртами вполне оправданным представляется применение препаратов, способных подавлять токсификацию ядов, но лишенных недостатков этанола.

В настоящее время известно значительное количество соединений, способных подавлять активность АДГ. Это пиразолы, амиды, сульфоксиды, оксимы и ингибиторы АДГ иной природы, действие которых обусловлено блокадой цинка, входящего в состав фермента, связыванием тиоловых групп, конкуренцией за фермент с кофактором или субстратом и т. д.

Специфическим ингибитором АДГ различных видов животных и человека, проявляющим свою активность как *in vitro*, так и *in vivo*, является пиразол. Эта способность пиразола, впервые выявленная Р. Theorell (1938), подтверждена многочисленными последующими исследованиями. Указанное вещество является конкурентным ингибитором АДГ: оно связывается с атомом цинка активного центра фермента, занимая место субстрата и образуя комплекс алкогольдегидрогеназа-НАД-ингибитор.

Первоначальные попытки использования в терапии отравлений метанолом и этиленгликолем пиразола выявили значительные ограничения возможности применения этого соединения в связи с его собственной токсичностью. Более обнадеживают характеристики 4-метилпиразола, столь же мощного ингибитора АДГ, но значительно менее токсичного. Это соединение, судя по данным экспериментов, способно эффективно подавлять окисление этиленгликоля в клетках печени животных и человека. По мнению F. S. Vaud и C. Bismuth (1997), 4-метилпиразол может в дальнейшем стать не только альтернативой этанолу, но и основным методом терапии острых отравлений токсифицирующимися спиртами.

Кроме пиразолов, в настоящее время известно значительное число соединений, способных ингибировать АДГ. Ингибирующая способность некоторых из этих соединений, например, амида изовалериановой кислоты, отдельных диоксимов, весьма высока, но, судя по константам ингибирования, все же уступает производным пиразола. Как показал Е. Ю. Бонитенко (1995), амид изовалериановой кислоты, обладая низкой собственной токсичностью, эффективно подавляет биотрансформацию этиленгликоля и его эфиров в гомогенатах печени животных и человека. Кроме того, в опытах *in vivo* показано, что при раннем применении данный препарат способен существенно снижать летальность экспериментальных животных, степень выраженности биохимических и морфологических изменений, нарушений кислотно-основного состояния, что позволяет рассматривать амид изовалериановой кислоты в качестве перспективного антидота при отравлениях юксифицирующимися спиртами.

В США в настоящее время закончены испытания специфического конкурентного ингибитора АДГ 4-метилпиразола (фомепизола). Фомепизол вводится внутривенно по схеме: первое введение в дозе 15 мг/кг в виде 0,5% раствора, в дальнейшем по 10 мг/кг через каждые 12 ч в течение 2 сут. В связи с активацией метаболизма препарата ферментативными системами, связанными с цитохромом P₄₅ (ь дозу препарата после вторых суток снова увеличивают до 15 мг/кг.

При интоксикации метанолом в качестве средств специфической терапии, вызывающих ускорение метаболизма муравьиной кислоты, используют лейковорин — внутривенно по 1 мг/кг (не более 100 мг), фолиевую кислоту — по 1 мг/кг каждые 4 ч на протяжении 3~5 дней в сочетании с пиридоксином и тиамином (по 100 мг каждый).

Одним из наиболее эффективных методов выведения метанола и его метаболитов из организма является гемодиализ. Показано, что при проведении гемодиализа время полувыведения метанола сокращается до 2,5-3,5 ч. Гемодиализ проводится до полного удаления метанола и продуктов его биотрансформации из крови. Если концентрацию яда и его метаболитов определить невозможно, то гемодиализ проводят до устранения метаболического ацидоза. Гемосорбция при интоксикации метиловым спиртом нецелесообразна, так как активированные угли не сорбируют метанол и его метаболиты.

Важное значение играет и ранняя ликвидация нарушений кислотно-основного состояния, поскольку длительное существование метаболического ацидоза, развивающегося при отравлениях метанолом, способно само по себе оказывать выраженное неблагоприятное влияние на различные функциональные системы организма. В настоящее время используются два способа коррекции метаболического ацидоза: с помощью ошелачивания диализирующего раствора при проведении гемодиализа и путем эитерального или внутривенного введения корректирующих препаратов, чаще всего гидрокарбоната натрия. В первые сутки интоксикации может вводиться до 1,5-2,0 л 4% раствора гидрокарбоната натрия. Коррекция ацидоза осуществляется под контролем показателей кислотно-основного состояния. При отсутствии возможности определения этих показателей, корректирующие растворы вводят до появления слабо кислой или щелочной реакции мочи и уменьшения частоты дыхания до 18—20 в минуту.

Профилактика и лечение энцефалопатии, нарушений функции сердечно-сосудистой и пищеварительной системы, органов дыхания, гемокоагуляции, деятельности паренхиматозных органов, инфекционных и иных осложнений проводятся по общим правилам. В качестве патогенетической и симптоматической терапии при отравлениях метанолом применяют также инфузии кровезаменителей, глюкозо-солевых растворов, введение антиагрегантов, глюкокортикостероидов и ноотропов.

Необходимо помнить и о том, что в лечении отравленных метиловым спиртом обязательно участие должны принимать неврологи и офтальмологи.

Профилактика отравлений обеспечивается строгим соблюдением правил хранения, учета и использования метанола, целенаправленной санитарной пропагандой, а также санитарно-гигиеническим контролем рабочих помещений и строгим соблюдением правил техники безопасности.

**5. ТОКСИКОЛОГИЯ
СРЕДНИХ СПИРТОВ
ЖИРНОГО РЯДА:
ПРОПИЛОВОГО, ИЗОПРОПИЛОВОГО,
БУТИЛОВЫХ И АМИЛОВЫХ**

В своей структуре средние спирты жирного ряда имеют 3—5 углеродных атомов. В обычных условиях это бесцветные жидкости с характерным спиртовым или «сивушным» запахом. Используются средние спирты в основном в качестве растворителей или составных частей различных тормозных жидкостей (АСК, БСК). В силу особенностей технологии их получения часто содержат различные токсические примеси.

Отравления ими возникают чаще всего при приеме внутрь, хотя возможно развитие перкутанного и ингаляционного интоксикации. Смертельные дозы при пероральных отравлениях для пропиловых и бутиловых спиртов составляют примерно от 100 до 400 мл, для амиловых — до 50 мл.

К особенностям пероральных отравлений средними спиртами относят меньшую, по сравнению с этанолом, выраженность и продолжительность эйфории, быстрое развитие и тяжелое течение коматозных состояний, наличие в выдыхаемом воздухе характерного запаха спирта или его метаболита, выраженные гастроинтестинальные расстройства, более тяжелые поражения печени и почек, а иногда — нарушения зрения.

**5.1. Токсикологическая характеристика
пропилового спирта (пропанола)**

Пропиловый спирт (пропанол, C_3H_7OH) — бесцветная, хорошо смешивающаяся с водой, эфиром, бензолом и этанолом жидкость с характерным спиртовым запахом и вкусом. Получается перегонкой сивушных масел и синтетическим путем. Температура кипения составляет $+97,2^\circ C$, относительная плотность 0,8053. Широко используется в качестве растворителя синтетических смол, эфирных масел и т. д. Некоторые промышленные продукты, содержащие значимые количества пропанола, представлены в таблице 9.

При пероральном приеме пропанол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, так в течение первого часа резорбируется около 80% спирта, а через 2 ч от момента приема этот процесс заканчивается. Пропанол обладает большей липофильностью, чем этанол, и поэтому лучше накапливается в тканях богатых жирами.

Таблица 9
Содержание пропанола
в некоторых промышленных продуктах

Наименование промышленного продукта	Содержание пропанола, (%)
Детергенты	2—10
Дезинфицирующие средства	5—10
Лаки	5—15
Растворители красок	5—25
Растворители лаков	10—20
Жидкость для снятия лака	10—50
Стеклоочистители	10—60
Резиновый спирт	До 70

Биотрансформация пропилового спирта протекает в основном в системе АДГ и АльДГ, причем пропанол окисляется примерно в 1,5 раза быстрее этанола. Промежуточными продуктами метаболизма являются пропиловый альдегид и пропиловая кислота, конечными — ацетон, вода и углекислый газ. С ацетоном большинство авторов связывают токсический эффект пропанола. Следует также отметить, что ферментативному окислению подвергается примерно половина выпитого пропанола, а остальной, так же как и продукты его метаболизма, выводится через легкие, почки и кишечник. Период полувыведения пропилового спирта составляет в среднем 7 ч, а конечного продукта его метаболизма ацетона — от 7 до 26 ч.

Клинические проявления интоксикации пропанолом отмечаются при его концентрации в крови около 0,5 г/л, а при 1,0—2,0 г/л у отравленных наблюдается развитие сопора и комы. Смертельные концентрации пропилового спирта в крови составляют 4—5 г/л.

Основные проявления острой интоксикации пропанолом напоминают отравление этиловым спиртом. Так же, как и другие спирты, пропанол обладает наркотическим и нейротоксическим действием, а при ингаляции проявляется и раздражающее действие. Скрытый период после перорального приема пропанола практически отсутствует, быстро развиваются глубокие расстройства сознания, зачастую осложненные тяжелыми нарушениями дыхания и кровообращения. Гибель людей обычно происходит в первые сутки интоксикации на фоне развившегося коматозного состояния, экзотоксического шока, серьезных нарушений кислотно-основного состояния.

При длительном контакте с пропанолом наблюдается раздражение слизистых оболочек глаз, сужение полей зрения и снижение его остроты. При хронической интоксикации пропиловым спиртом достаточно часто обнаруживается поражение верхних дыхательных путей, а в ряде случаев наблюдаются и явления токсической миокардиодистрофии, сопровождающиеся нарушением сердечного ритма вплоть до фибрилляции.

5.2. Токсикологическая характеристика i изопронилового спирта(изопронианола)

Изопрониловый спирт (вторичный пропиловый спирт, пропанол-2, иетрогол, перспирит, «резиновый спирт») представляет собой бесцветную прозрачную летучую жидкость с характерным напоминающим ацетон запахом, близкую по вкусу к этиловому спирту. Температура кипения изопронианола составляет +82,5°C, относительная плотность 0,875. Чаще всего изопронианол используют в качестве антифриза, реже — как растворитель. Смертельная доза при приеме внутрь составляет от 100 до 400 мл, а смертельная концентрация в крови — около 1,5 г/л. Отравления изопронианолом возможны в бытовых и производственных условиях.

При приеме внутрь изопронианол резорбируется в течение 0,5-1,0 ч. В литературе имеются описания острых отравлений изопронианолом в результате накожной аппликации (при использовании изопронилового спирта для лечебных компрессов), а также при ингаляционном воздействии. Возможность перкутанного и ингаляционного поступления яда в организм подтверждена и в экспериментах на кроликах и собаках. В экспериментальных исследованиях, выполненных J. Lewm с соавт (1977), установлено, что пероральное введение 2 г/кг изопронианола создает в крови концентрацию в 1,47 г/л, а при накожной аппликации параллельно с ингаляцией такого же количества спирта уровень изопронианола в крови составляет около 1,12 г/л.

После всасывания изопрониловый спирт относительно равномерно распределяется между эритроцитами и плазмой крови. Кажущийся объем распределения составляет 0,6-0,7 л/кг.

Биотрансформация изопронилового спирта осуществляется в печени при участии АДГ (рис. 9), со скоростью 50-60 мг/кг массы тела в час, т. е. в 2 раза медленнее, чем этанола. Конечным продуктом окисления изопронианола является ацетон, который, будучи эндогенным продуктом нормального обмена веществ, дальше не метаболизируется. По данным D. Jettard и соавт (1987), ацетонемия обнаруживается уже через 15 мин после перорального приема изопронианола и продолжает нарастать даже после достижения изопрониловым спиртом уровня «плато» в крови. Такие особенности токсикокинетики затрудняют дифференциальную диагностику отравления, так как создают препятствия для нормальной интерпретации лабораторных данных.

Выведение изопронилового спирта происходит по законам нелинейной кинетики, при этом до 20% выделяется в неизменном виде через легкие (основной путь) и почки. Незначительное количество спирта выделяется также со слюной и с желудочным соком. Образовавшийся в процессе метаболизма изопронианола

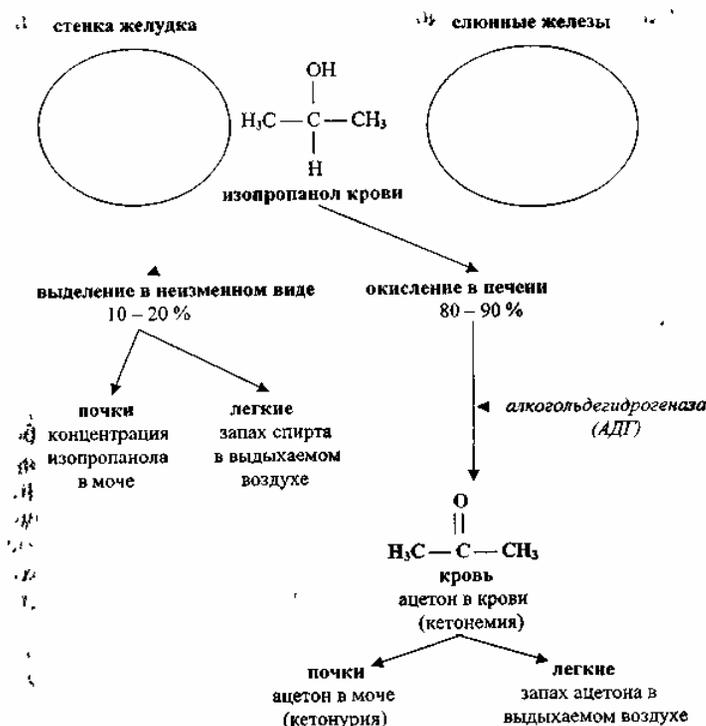


Рис. 9. Элиминация изопронианола (по В. В. Афанасьеву, 1995)

ацетон выводится легкими (запах ацетона в выдыхаемом воздухе) и почками (кетонурия). Период полувыведения изопронианола и ацетона составляет, соответственно, от 3 до 16 ч (в среднем 7 ч) и от 7,5 до 26 ч (в среднем 16-18 ч).

Клинические проявления острой интоксикации изопронианолом типичны для отравлений алифатическими спиртами и появляются при его концентрации в крови более 0,5 г/л. Ведущим в клинической картине отравления является депримирующее действие яда с развитием сопора и токсической комы (при концентрациях изопронианола в крови свыше 1,0 г/л). Особенностью отравлений изопрониловым спиртом является стойкое наличие запаха ацетона в выдыхаемом воздухе. Кома при отравлениях изопронианолом может продолжаться в течение суток, так как наркотический эффект этого спирта почти вдвое больше, чем у этанола. Сопор или кома, как правило, протекают на фоне гипотензии, тахикардии и гипотермии. В основе гипотензивного дей-

ствия лежит сосудорасширяющий периферический эффект и падение сократительной способности миокарда.

Для острых отравлений изопропанолом характерны также выраженные гастроинтестинальные расстройства и желудочно-кишечные кровотечения. Кроме того, изопропиловый спирт, как и другие спирты этого ряда, способен оказывать окулотоксическое действие, которое развивается вследствие отека сетчатки и клинически проявляется в виде «игры зрачков» и снижения остроты зрения. Смерть пострадавших наступает обычно от остановки дыхания и сердечной деятельности на высоте токсической комы.

5.3. Токсикологическая характеристика бутиловых спиртов (бутанолов)

Бутиловые спирты (C_4H_9OH , тамазол) представляют собой бесцветные, легко летучие жидкости с характерным спиртовым запахом. Группа бутиловых спиртов включает н-бутиловый спирт (1-бутанол), втор-бутиловый спирт (2-бутанол), изобутиловый спирт (2-метил-1-пропанол) и трет-бутиловый спирт (2-метил-2-пропанол или 3-метил-карбинол). Некоторые физико-химические свойства бутиловых спиртов представлены в таблице 10.

Таблица 10

Некоторые физико-химические свойства бутиловых спиртов

Наименование спирта	Температура кипения, °С	Относительная плотность	Растворимость в воде
1-Бутанол	117	0,809	Плохая
2-Бутанол	99,5–100	0,806	Очень плохая
2-Метил-1-пропанол	107,5	0,822	Плохая
2-Метил-2-пропанол	82,9	0,788	Очень хорошая

Получают бутиловые спирты при брожении некоторых злаков, из отходов сахарного производства, а также синтетическим путем. Применяют в качестве растворителей в парфюмерной и фармацевтической промышленности, в органическом синтезе, для изготовления тормозной жидкости БСК, содержащей до 50% бутанола, а также для денатурирования этилового спирта. В окружающую среду могут поступать в виде выбросов в атмосферу и со сточными водами при производстве синтетического каучука, спиртов, лаков, красок, пластмасс, пластификаторов и как отходы нефтехимической промышленности. Например, в сточных водах производства полиэтилена содержание изобутилового спирта может достигать 900 мг/л, а н-бутилового спирта — более

1 г/л. В связи с этим для н-бутанола, относящегося к 3-му классу опасности, разработаны следующие гигиенические нормативы по содержанию в воздухе рабочей зоны, в окружающей среде и в воде: ПДК_р, составляет 10,0 мг/м³, ПДК_{ос} - 0,1 мг/м³ и ПДК_в — 0.1 мг/л. В литературе также имеются данные о том, что небольшие количества бутанолов могут попадать в организм человека с пищевыми продуктами.

Пороговые концентрации н-бутилового спирта в воздухе по влиянию на биоэлектрическую активность головного мозга составляют 0,2 мг/м³ порог восприятия запаха в воздухе — 1,2 мг/м³ в воде — 2 мг/л.

Клиническая картина интоксикации развивается при приеме внутрь около 30–50 мл бутанола, прием 100–150 мл бутиловых спиртов может вызвать тяжелое отравление. Смертельная доза составляет около 200–250 мл, но учитывая разную индивидуальную чувствительность людей к бутанолу, гибель может наступить и при приеме 30 г спирта.

Токсикокинетика бутанолов имеет много общего, однако имеется и ряд различий. Так, в организм бутиловые спирты чаще всего поступают перорально и ингаляционно, реже — перкутаным путем. В экспериментах на собаках установлено, что поглощение н-бутанола через неповрежденную кожу происходит со скоростью 8,8 мкг/дмин • см².

Показано также, что при ингаляционном поступлении около 55% н-бутанола поглощается в легких, однако уже через 1 ч после прекращения ингаляции спирт в выдыхаемом воздухе не определяется. Особенностью ингаляционного поступления изобутанола является то, что около 75% его задерживается легкими, превращается в них в н-бутанол и затем выделяется с выдыхаемым воздухом.

Как и другие спирты, при пероральном поступлении бутанолы быстро всасываются в желудке и верхних отделах тонкой кишки. Выводятся бутанолы и их метаболиты главным образом с выдыхаемым воздухом и через почки.

Метаболизм бутанолов осуществляется в печени, в основном, в системе АДГ и АльДГ с образованием соответствующих альдегидов и кислот (рис. 10). В зависимости от структуры бутанолов их биотрансформация может идти через окисление до образования н-бутанола, масляного (бутилового) альдегида, масляной и уксусной кислот. Образовавшиеся в процессе метаболизма альдегиды и кислоты могут в дальнейшем конъюгировать с белками и другими биологически активными веществами.

Так, н-бутанол быстро метаболизируется в организме до бутилового альдегида и масляной кислоты, вступающих в различные реакции конъюгации с образованием, в том числе, глюкуронида (до 1%), который в дальнейшем выводится с мочой. Изобутило-

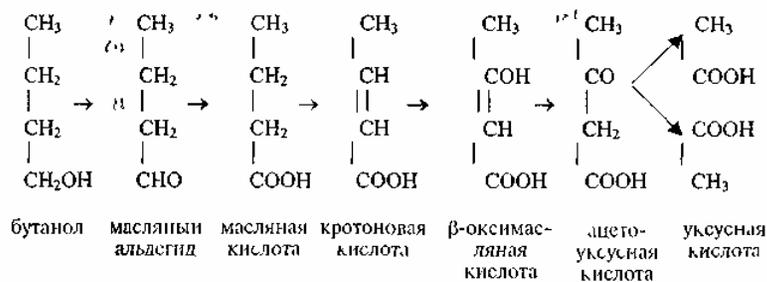


Рис. 10. Биотрансформация 1-бутанола (по Ю. Ю. Бонитенко и соавт., 2000)

выи спирт задерживается в легких, где частично превращается в метилэтилкетон, значительные количества которого также конъюгируют до глюкуронида (около 15%). Большая часть изобутилового спирта окисляется до изомасляного альдегида и далее в изомасляную кислоту, которая в свою очередь превращается в кетоны и в конце концов в углекислый газ и воду. Трет-бутиловый спирт метаболизируется медленно, но с мочой выделяются наибольшие количества глюкуронида (до 25%).

Детально механизм действия бутанолов не изучен. Считается, что токсический эффект бутанолов связан с их мембранотоксическим действием и способностью вызывать повреждение митохондриальных мембран. Отмечается также, что при отравлениях бутанолами неэлектролитное действие является преобладающим, вследствие чего в патогенезе и клинической картине интоксикации на первое место выходят нарушения функций ЦНС и явления острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности.

В целом клиника острых отравлений бутаноловыми спиртами сходна с проявлениями интоксикации этанолом. В то же время для бутанолов характерно несколько менее выраженное, чем у этанола, наркотическое действие. Вскоре после приема бутаноловых спиртов наступает кратковременное состояние опьянения, а в дальнейшем, если не развилась кома, преобладают симптомы общего недомогания на фоне выраженного гастроинтестинального синдрома и явлений токсической нефропатии. В литературе также имеются данные, свидетельствующие о сильном гепатотоксическом действии бутанолов.

Высокой чувствительностью к бутаноловым спиртам обладают сетчатка и зрительный нерв. Почти у половины отравленных обнаруживаются изменения глазного дна, сужение полей зрения и признаки атрофии зрительного нерва.

Следует отметить, что как при остром, так и при хроническом воздействии все бутиловые спирты оказывают раздражающее действие на конъюнктиву глаз, слизистую оболочку верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Так, у людей, в течение 2—5 лет контактирующих с н-бутанолом, наблюдалось раздражение слизистой оболочки глаз (концентрация 72,5 мг/м³ вызывала умеренное, а 151 мг/м³ — сильное раздражение конъюнктивы) и верхних дыхательных путей, их беспокоили головные боли и бессонница. Показано также, что повторное воздействие бутаноловых спиртов на кожу может привести к развитию токсического дерматита.

5.4. Токсикологическая характеристика амиловых спиртов (пентанолов)

В группу амиловых спиртов, или пентанолов (C₅H₁₂O), входят восемь веществ: 1-пентанол (нормальный амиловый спирт), 2-пентанол (втор-амиловый спирт), 3-пентанол, 2-метил-1-бутанол, 2-метил-2-бутанол (трет-амиловый спирт), 2-метил-3-бутанол, 3-метил-1-бутанол (изоамиловый спирт) и 4-метил-карбинол. Получают амиловые спирты при переработке нефти. Пентанола широко используются в пищевой и лакокрасочной промышленности, при производстве поверхностно-активных веществ и в органическом синтезе. Выбросы в атмосферу, на почву и в сточные воды отходов этих производств и являются основными антропогенными источниками поступления амиловых спиртов в окружающую среду. Кроме того, пентанола входят в состав жидкости АСК, содержащей 50% нормального амилового спирта. Следует также помнить, что бытовая пыль способна адсорбировать на себе амиловые спирты, и тогда в производственных помещениях могут создаваться достаточно высокие концентрации токсиканта.

Среди всех пентанолов основное практическое значение имеет нормальный амиловый спирт, главная составная часть сивушного масла — маслянистой жидкости, образующейся при спиртовом брожении. Нормальный амиловый спирт представляет собой желтоватую жидкость с относительной плотностью 0,820 и температурой кипения около 130° С, имеющую характерный сивушный запах и вкус. Запах амилового спирта начинает ощущаться при его концентрации в воде около 0,7—1,5 мг/л, а привкус — при 0,51 мг/л. Пары 1-пентанола относятся к 3-му классу опасности. Для него разработаны следующие гигиенические нормативы: ПДК_{пз} — 10,0 мг/м³, ПДК_с — 1,5 мг/л.

Отравления чистым амиловым спиртом встречаются достаточно редко, гораздо чаще наблюдаются отравления спиртосодержащими жидкостями с высокой концентрацией сивушных масел (спирт сырец, самогон и др.). Наличие примеси 1-пентанола в алкогольных напитках делает их очень опасными, так как амиловый спирт значительно более токсичен, чем все предыдущие спирты жирного ряда. Прием всего 0,5 г сивушного масла вызывает выраженную головную боль, головокружение, боли в животе и т. д. Алкогольное опьянение в случае приема этанола даже с небольшой примесью амилового спирта отличается тяжелым течением с последующим тяжелым похмельем. В литературе описаны также случаи тяжелых отравлений тормозной жидкостью АСК, которая содержит до 50% амилового спирта. Кроме того, возможны ингаляционные отравления амиловым спиртом, запах которого в воздухе ощущается уже при концентрации 0,4 мг/м³. Считается также, что амиловый спирт может поступать в организм через кожные покровы и слизистые оболочки, особенно в условиях длительного контакта с ядом.

Смертельная доза амилового спирта при пероральном приеме составляет около 30—50 мл, однако при высокой индивидуальной чувствительности к яду смерть может наступить и при поступлении в организм 10 г пентанола. При тяжелых отравлениях концентрация амилового спирта в крови колеблется обычно в пределах от 0,3 до 0,5 г/л.

Как и другие спирты, пентанолы обладают выраженным неэлектролитным (наркотическим) эффектом, но, вместе с тем, способны оказывать и местное раздражающее действие. Пороговая концентрация нормального амилового спирта по влиянию на биоэлектрическую активность мозга составляет 0,028 мг/м³ а при концентрации 1-пентанола в 0,061 мг/м³ обнаруживаются существенные изменения на электроэнцефалограмме. Раздражающее действие амиловых спиртов регистрируется при их содержании в воздухе свыше 0,4 мг/м³. При этом ощущается резкий запах сивушного масла, появляются чувство жжения в глазах и явления раздражения верхних дыхательных путей.

Поступившие в организм человека амиловые спирты подвергаются типичному метаболизму в системе АДГ с образованием альдегидов, кетонов и соответствующих кислот. До 25% от принятой дозы выделяются в неизменном виде через легкие и почки.

При пероральном приеме амилового спирта клиническая картина интоксикации развивается стремительно. Отравленных беспокоит сильная головная боль, головокружение, приливы крови к голове, тошнота, рвота, диарея (испражнения пахнут сивушны-

ми маслами), у ряда пострадавших появляются галлюцинации и бред, иногда развивается глухота. При тяжелых интоксикациях больные впадают в коматозное состояние, осложняющееся острой дыхательной недостаточностью по аспирационно-обтурационному типу, при этом смерть может наступить уже в первые часы после приема яда. Отличительной особенностью отравлений амиловым спиртом является выраженное местное раздражающее действие, которое проявляется в виде резко выраженного гастроинтестинального синдрома с последующим развитием острого гастрита и панкреатита. Продукты метаболизма амилового спирта, как и исходное вещество, обладают, кроме того, гепато- и нефротоксическим действием. У умерших на вскрытии часто находят некроз слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, поражение печени и почек.

При длительном контакте с амиловыми спиртами у людей могут развиваться полиневриты, заболевания желудочно-кишечного тракта, поражения сердца, печени и почек, конъюнктивиты, дерматиты и даже психические расстройства.

Терапия острых отравлений средними спиртами жирного ряда строится, исходя из общих принципов лечения острой алкогольной интоксикации. Специфическая антидотная терапия острых отравлений средними спиртами в настоящее время не разработана.

6.

ТОКСИКОЛОГИЯ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ И ЕГО ЭФИРОВ

6.1. Физико-химические свойства этиленгликоля и его эфиров

Этиленгликоль (НО—СН₂—СН₂—ОН, гликоль, 1,2-этандиол) — двухатомный спирт жирного ряда. Это бесцветная или слегка желтоватая сиропообразная сладковатая на вкус жидкость, не имеющая запаха. Относительная плотность этиленгликоля составляет 1,113; температура кипения +197° С; температура замерзания около +15,6° С. Этиленгликоль хорошо растворяется в этаноле, ацетоне, воде и плохо — в жирах и эфирах: коэффициент его распределения в системе липиды/вода равен 0,5. Летучесть этого соединения не велика: насыщающая концентрация в воздухе при +25° С составляет приблизительно 0,5 мг/л. Этиленгликоль вступает во все реакции, характерные для спиртов: при взаимодействии с одноосновными кислотами образует неполные

и полные эфиры, под действием щелочных металлов трансформируются в соответствующие гликоляты, а под влиянием соединений, отнимающих водород (H_2SO_4 , ZnQ_2 и др.), — в уксусный альдегид.

Этиленгликоль широко применяется в органическом синтезе, кожевенной, текстильной, табачной, фармацевтической и парфюмерной промышленности. Еще в 1917 г. было установлено, что его водные растворы обладают низкими температурами замерзания (до $-65^\circ C$). Это свойство этиленгликоля нашло применение в технических жидкостях, обеспечивающих функционирование различных систем при низких температурах — антифризных, тормозных и балансирующих жидкостях, антиобледенителях и других. Так, от 25 до 66% этиленгликоля присутствует в антифризах (В-2, ГГ-1, «40», «40М», «40П», «65» и др.), тормозных жидкостях (ГТЖ-22, «Нева»), антиобледенителях («Арктика», «3А»), которые широко используются в нашей стране. Антифризы на гликолевой основе используются и за рубежом (глизантин, генантин, рампа, бориго и др.).

Сходными, однако отнюдь не идентичными свойствами обладают и эфиры этиленгликоля, которые носят общее название «целлозольвы». Наибольшее практическое значение имеют неполные эфиры алифатического ряда — монометилловый, моноэтиловый и другие. Метилловый эфир этиленгликоля ($HO-CH_2-CH_2-O-CH_3$, метилцеллозольв, метилгликоль, 2-метоксиэтанол, монометилэтиленгликоль) представляет собой бесцветную жидкость с неприятным запахом. Относительная плотность 0,965; температура кипения $+124,6^\circ C$; в любых пропорциях смешивается с водой, этанолом и многими растворителями, обладает большей летучестью, чем Этиленгликоль. Этиловый эфир этиленгликоля ($HO-CH_2-CH_2-O-C_2H_5$, этилцеллозольв, этилгликоль, 2-этоксиэтанол, этилэтиленгликолевый эфир, сольвузол) — это бесцветная жидкость с нерезким запахом, с относительной плотностью 0,935 и температурой кипения $4-134^\circ C$.

Используются целлозольвы в органическом синтезе, в качестве растворителей, некоррозивных антифризов, антикристаллизационных присадок к моторным топливам. К наиболее доступным и широко распространенным продуктам, содержащим эфиры этиленгликоля, относятся тормозные жидкости «Нева», ВТЖ-4, ВТЖ-у, ОЖК-50, а также антикристаллизационные жидкости «И» на основе этилцеллозольва и ее модификация «ИМ», представляющая собой смесь этилцеллозольва и метанола. Содержание этиленгликоля и целлозольвов в указанных жидкостях колеблется от 25 до 65%.

6.2. Токсичность этиленгликоля

Смертельная доза яда подвержена большим колебаниям (от 50 до 500 мл), составляя в среднем 100-300 мл. По другим данным, летальные дозы в пересчете на чистое вещество составляют от 1,5 до 5,0 мл/кг. По всей видимости, существуют значительные различия в чувствительности отдельных индивидуумов к яду, поскольку в одних случаях прием 30—60 мл чистого этиленгликоля приводит к гибели пострадавшего, в то время как в других случаях даже употребление 240- 280 мл не является фатальным. В последнее время, в связи с ранним применением методов экстракорпоральной детоксикации, стало возможным успешное лечение отравлений этиленгликолем, вызванных приемом 500 и даже 1800 мл яда, однако подобные случаи все-таки следует отнести к разряду казуистики.

Этиленгликоль относится к 3-му классу опасности, $ПДК_{р3} = 5 \text{ мг/м}^3$.

6.3. Особенности токсикокинетики этиленгликоля " и его эфиров

Этиленгликоль, как и его эфиры, способен проникать в организм любыми путями (ингаляционно, перкутанно, энтерально), однако значимость этих путей для развития интоксикации не одинакова. Так, острые ингаляционные отравления этиленгликолем маловероятны из-за его низкой летучести, однако возможно развитие хронической интоксикации при длительном воздействии паров и аэрозоля этого яда. В отличие от этиленгликоля, его эфиры, обладающие значительно большей летучестью, способны вызывать ингаляционные интоксикации. Особенно высока опасность ингаляционных поражений у метилцеллозольва, для других эфиров этиленгликоля этот тип острого отравления менее вероятен. Накожные аппликации целлозольвов сопровождаются в основном местными эффектами, а при длительном действии так же, как и повторные ингаляции, приводят к хронической интоксикации. Однако некоторые эфиры этиленгликоля способны к перкутанному всасыванию и кумуляции в организме. Но подавляющее большинство отравлений этиленгликолем и его эфирами развивается в результате его приема внутрь.

По данным Ю. Ю. Бонитенко и соавт. (2000 г.), дозы этиленгликоля, вызывающие отравления легкой, средней и тяжелой степени, в среднем составляют, соответственно, $58,0 \pm 32,7$, $132,0 + 28,7$ и $315,0 + 42,5$ мл. В случаях, закончившихся неблагоприятным исходом, дозы этиленгликоля превышали 350,0 мл, а его концентрация в крови была более 0,5 г/л.

Следует отметить, что острая пероральная токсичность у этиленгликоля выражена в меньшей степени, чем у его эфиров. В эксперименте на животных показано, что токсичность эфиров этиленгликоля возрастает с увеличением их молекулярной массы. Так, по ЛД₅₀ они располагаются следующим образом: моноэтиловый > монопропиловый > моноизопропиловый > монометиловый > монобутиловый. Как видно, исключение из этого правила составляет лишь метилцеллозольв — более токсичный, чем этилцеллозольв.

Что касается токсичности целлозольвов для человека, то имеющиеся в литературе сведения весьма немногочисленны и фрагментарны. Так, по данным E. D. Young (1982), смертельные исходы могут наблюдаться при приеме внутрь от 10—50 до 100 мл метилцеллозольва. По данным Ю. Ю. Бонитенко и соавт. (2000), дозы метилцеллозольва, вызывающие отравления средней и тяжелой степени, составляют, соответственно, 50,0 + 12,0 и 80,0 ± 22,6 мл, а смертельным является употребление 100,0 мл и более. Этилцеллозольв характеризуется меньшей токсичностью: интоксикации легкой, средней и тяжелой степени наблюдаются при приеме 50,0 + 12,5; 100,0 ± 29,0 и 140,0 + 38,5 мл соответственно. Отравления этилцеллозольвом со смертельным исходом отмечались при употреблении более 250 мл чистого вещества.

Этиленгликоль и его эфиры достаточно быстро всасываются слизистой оболочкой желудка, после чего относительно равномерно распределяются в организме. Максимальная концентрация этиленгликоля в крови при пероральных отравлениях определяется в первые 6 ч после приема яда, а длительность его циркуляции составляет от 24 до 48 ч. В то же время в литературе имеются отдельные данные о том, что при тяжелых отравлениях этиленгликоль в крови и моче может обнаруживаться даже через 3-6 сут после его приема.

Период полувыведения этиленгликоля колеблется от 2,5 до 5 ч, однако в присутствии этанола он может увеличиваться до 17 ч и более. Период полувыведения гликолевой кислоты, являющейся одним из наиболее токсичных метаболитов этиленгликоля, несколько больше: он равен приблизительно 7 ч.

Материалы по изучению токсикокинетики эфиров этиленгликоля у человека крайне ограничены. Так, F. P. Gutenberg и соавт. (1991), наблюдавшие тяжелое пероральное отравление этилцеллозольвом, установили, что концентрация яда в крови при поступлении пострадавшей в клинику составила 432 мг/л, а через 2 ч снизилась лишь до 304 мг/л. По данным S. Nitter-Hause (1987), наблюдавшего два тяжелых пероральных отравления этилцеллозольвом, во второй половине первых суток интоксикации яд в моче пострадавших не обнаруживается.

Выделение этиленгликоля из организма осуществляется как в неизменном виде, так и в форме продуктов его биотрансформации. В течение суток с мочой выводится до 20—30% принятого этиленгликоля в неизменном виде и около 1% выводится в форме щавелевой кислоты. При этом концентрация этиленгликоля и его метаболитов в моче в фазе элиминации превышает их уровни в крови.

Как и сам этиленгликоль, его эфиры могут выделяться из организма в неизменном виде и в форме метаболитов. Элиминация целлозольвов с мочой, по данным ряда авторов, осуществляется преимущественно в форме соответствующих оксикислот и аминокислотных конъюгатов. В частности, в исследованиях на добровольцах было показано, что в течение первых суток в виде неизменной молекулы с мочой выводилось лишь 0,03% от всего ингаляционно введенного бутилцеллозольва, а от 17 до 55% выделялось почками в форме бутоксиацетата. При этом период полувыведения бутилцеллозольва составлял около 40 мин, а у его метаболита бутоксиацетата он равнялся 5,8 ч. Целлозольвы, кроме того, могут выводиться и с выдыхаемым воздухом.

6.4. Особенности биотрансформации этиленгликоля и его эфиров

Этиленгликоль и его эфиры подвергаются в организме достаточно интенсивному метаболизму, который осуществляется преимущественно в печени АДГ. Продуктами биотрансформации являются альдегиды (гликолевый, глиоксальный) и кислоты (гликолевая, глиоксиловая, щавелевая), которые гораздо более токсичны, чем этиленгликоль. Метаболизм этиленгликоля и его эфиров представляет собой пример реакции токсификации, в результате которой образуются более токсичные продукты, чем исходные соединения. Основные пути биотрансформации этиленгликоля представлены на рисунке И.

Деятельность ферментных систем, метаболизирующих спирты, оказывает весьма существенное влияние на реализацию токсических свойств этиленгликоля. На первом этапе биотрансформации этиленгликоль метаболизируется АДГ в гликолевый альдегид. Возможно, в этом процессе принимает участие и микросомальная этанооксилирующая система, однако ее реальный вклад в первую стадию метаболизма этиленгликоля пока еще остается недостаточно ясным.

Следует отметить, что уже на первом этапе биотрансформации этиленгликоля в клетках изменяется соотношение окисленной (НАД⁺) и восстановленной (НАДН) форм кофермента, за счет увеличения последней. Подобные изменения характерны

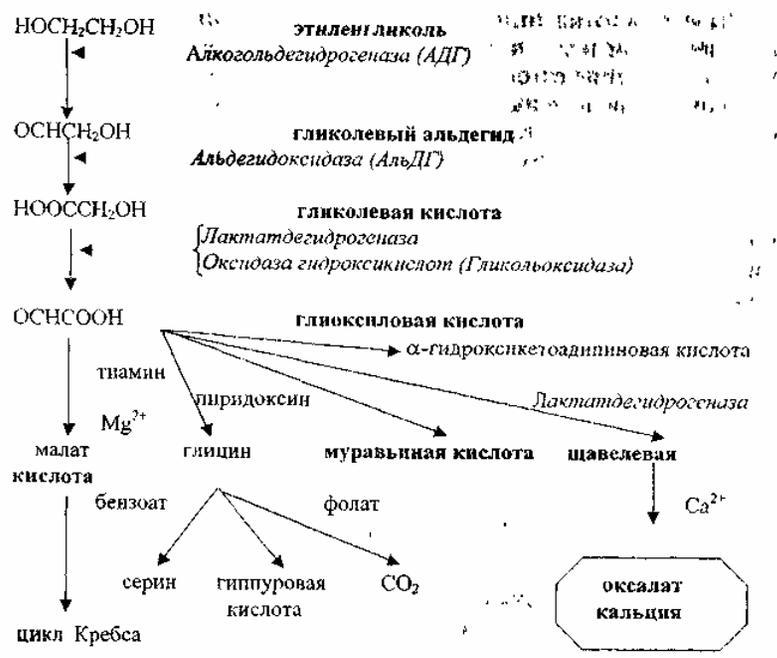


Рис. 11. Биотрансформация этиленгликоля

для всех спиртов и направлены на защиту клеток от негативного влияния образующихся в ходе биотрансформации протонов. С другой стороны, интенсификация окислительно-восстановительных реакций способствует повышению осмолярности плазмы, снижению емкости бикарбонатного буфера и pH крови, возникновению гипергликемии.

В дальнейшем под влиянием АльДГ или альдегидоксидазы гликолевый альдегид превращается в гликолевую кислоту, которая, в свою очередь, при участии лактатдегидрогеназы или оксидазы гидроксикислот окисляется в глиоксильную кислоту. Определенная часть гликолевого альдегида метаболизируется в глиоксаль, трансформация которого в глиоксильную кислоту может происходить как ферментативным (с помощью АльДГ), так и неэнзиматическим путями. Согласно современным представлениям, именно гликолевая и, особенно, глиоксильная кислоты являются наиболее токсичными продуктами метаболизма этиленгликоля. В свою очередь, метаболизм глиоксильной кислоты в организме осуществляется несколькими путями:

- трансформацией в щавелевую кислоту под влиянием лактатдегидрогеназы или альдегидоксидазы;

- образованием муравьиной кислоты с последующим окислением до угольной кислоты и разложением последней на воду и углекислый газ;

- трансформацией в глицин путем трансаминирования при участии витамина B₆ и далее, при взаимодействии с бензойной кислотой — превращением в гиппуровую кислоту;

- конъюгацией с образованием оксаломалата, формил-S-CoA, α-гидрокси-р-кетoadипината и α-гидрокси-р-кетоглутарата.

В литературе есть данные, что в качестве кофакторов окисления глиоксильной кислоты выступают тиамин и пиридоксин, что служит обоснованием их применения при лечении отравлений этиленгликолем.

Биотрансформация целлозольвов в настоящее время изучена явно недостаточно. Метаболические превращения моноэфиров этиленгликоля могут осуществляться двумя путями: разрывом эфирной связи и окислением спиртовой группировки. В первом случае образуется соответствующий спирт (альдегид) и этиленгликоль, во втором — альдегид и оксикислота. При этом главным биохимическим процессом считают окисление спиртовой группы до соответствующей оксикислоты, а второстепенным — гидролиз эфирной связи с образованием этиленгликоля и алифатического спирта. В обоих случаях в метаболизме целлозольвов принимает участие АДГ, окисляя их до соответствующих альдегидов, которые затем превращаются в кислоты. Образовавшиеся кислоты в свою очередь могут конъюгировать с ацетил-глицерином или под воздействием карбоксилазы и деацетилазы окисляться до углекислого газа и воды. Целлозольвы с длинной цепью также могут превращаться в организме под действием соответствующих ферментативных систем в глюкуроновые и сульфатные производные.

6.5. Механизм токсического действия этиленгликоля и его эфиров

Этиленгликоль считается протоплазматическим и сосудистым ядом, вызывающим поражение ЦНС, паренхиматозных органов (в первую очередь почек и печени) и желудочно-кишечного тракта.

Механизм токсического действия этиленгликоля достаточно сложен. Согласно существующим теориям Н. В. Лазарева (1958) и Л. А. Тиунова (1979), в нем принято выделять эффекты, обусловленные действием неизменной молекулы яда и продукта-

ми его биотрансформации. Для первых характерно неэлектролитное и нейротоксическое действие, а также влияние на сосуды, для вторых — органотропные или специфические эффекты.

В действии неизменной молекулы этиленгликоля можно выделить два аспекта. Первый из них — наличие у этиленгликоля характерных для всех спиртов наркотических свойств, выраженных, однако, в незначительной степени. Вторым заключается в высокой осмотической активности этиленгликоля и, по-видимому, его метаболитов, что способствует перераспределению жидкости по осмотическому градиенту с развитием гидропической дегенерации клеток.

Наряду с наркотическим действием этиленгликоль проявляет себя как нейроваскулярный яд, поражая, прежде всего, сосуды головного мозга. Нейротоксичность гликоля в определенной степени связана и с конечным продуктом его биотрансформации — щавелевой кислотой, которая, взаимодействуя с кальцием в биосредах, образует кристаллы нерастворимого оксалата кальция, осаждающегося в стенках капилляров мозга и других органов.

Следует отметить, что токсическое действие этиленгликоля на сосуды не ограничивается лишь сосудами головного мозга. Отравление этиленгликолем сопровождается поражением эндотелия артериол и капилляров, которое носит распространенный характер и обнаруживается во многих органах и тканях. Показано, в частности, что и сам этиленгликоль и его метаболиты вызывают паралитическое расширение капилляров почек, набухание их эндотелия и образование в них эритроцитарных сладжей.

Специфические токсические эффекты этиленгликоля обусловлены в основном действием на клетки различных органов и тканей продуктов его метаболизма. По данным К. Richardson (1990), токсичность основных продуктов биотрансформации этиленгликоля распределяется следующим образом: глиоксильная кислота > гликолевый альдегид > оксалат > гликолевая кислота. Все указанные вещества, кроме самого этиленгликоля, способны ингибировать митохондриальный транспорт электронов, разобщать окисление и фосфорилирование, угнетать синтез белка. Угнетение тканевого дыхания продуктами биотрансформации еще более усиливается на фоне развивающегося вследствие накопления недоокисленных продуктов метаболического ацидоза. Кроме того, метаболиты этиленгликоля способны ингибировать гликогенсинтазу, гексокиназу и стимулировать активность фосфофорилазы, что приводит к повышению утилизации глюкозы в реакциях пентозного шунта и, как следствие этого, накоплению значительного количества восстановленных форм НАДФН.

Аналогичной точки зрения придерживаются К. Clay и R. Murphy (1979). Согласно их данным, глиоксильная кислота является сильнейшим агентом, разобщающим окисление и фосфорилиро-

вание. Кроме того, взаимодействуя с оксалоацетатом, глиоксильная кислота трансформируется в оксаломалат — мощный ингибитор изоцитратдегидрогеназы и аконитгидратазы — важнейших ферментов цикла Кребса. В то же время ряд авторов, не отрицая весьма высокой токсичности глиоксилата, считают, что при отравлениях этиленгликолем основным носителем токсичности является гликолевая кислота, которая вследствие медленного разрушения накапливается в организме в концентрациях, превышающих уровень глиоксилата в 1300—1400 раз.

Связь между отдельными продуктами биотрансформации эфиров этиленгликоля и механизмами реализации токсических эффектов этих соединений изучена в меньшей степени. В патогенезе интоксикаций целлозольвами важную роль играет метаболический ацидоз, обусловленный в первые часы накоплением в организме соответствующих оксисукусных кислот, а в более поздние сроки — избыточным образованием кетоновых тел [Бонитенко Е. Ю. и др., 2003]. Эфиры этиленгликоля и продукты их метаболизма способны вызывать нарушения углеводного обмена, которые заключаются в подавлении синтеза лактата и стимуляции утилизации этого соединения, а также глюкозы. Определенную роль в реализации токсических эффектов целлозольвов и продуктов их биотрансформации играют, вероятно, снижение образования АТФ, изменение активности некоторых ферментов межклеточного обмена, а также гипокалиемия и гипокальциемия, которые носят, по-видимому, вторичный характер.

Существенное значение в патогенезе интоксикации этиленгликолем имеет также нарушение водно-электролитного баланса. Электролитные сдвиги характеризуются гипокальциемией, повышением уровня неорганических фосфатов в крови и снижением экскреции магния почками. Определенный вклад в развитие интоксикации вносят расстройства баланса жидкости, развивающиеся вследствие высокой осмотической активности этиленгликоля и его метаболитов, которые, накапливаясь в клетках печени, почек, мозга и других внутренних органов, способствуют их отеку и гидропической дегенерации.

Особенно значительные изменения происходят в почках, поэтому этиленгликоль относят к нефротоксическим ядам. В основе токсической нефропатии при интоксикации этиленгликолем лежит гидропическая дистрофия канальцевого эпителия, ведущая к развитию гликолевого выделительного нефроза. При легких интоксикациях этот процесс носит обратимый характер, в более тяжелых случаях развивается билатеральный кортикальный некроз почек. Определенный вклад в поражение почек вносят и кристаллы оксалата кальция, которые способствуют нарушению почечного кровотока и процессов фильтрации в почках. Примерно

такие же процессы при тяжелых отравлениях этиленгликолем могут привести и к развитию токсической гепатопатии.

Подводя итог сказанному, следует отметить, что отравления этиленгликолем сопровождаются существенными нарушениями обмена веществ как на клеточном уровне, так и на уровне целостного организма.

6.6. Основные проявления острой интоксикации этиленгликолем и его эфирами

Клинические проявления острых пероральных отравлений этиленгликолем и его эфирами так же, как интоксикации, вызванные другими токсифицирующимися спиртами, характеризуются фазностью развития. В клинической картине выделяют следующие стадии: начальную, относительного благополучия, выраженных проявлений (а — преимущественно мозговых нарушений, б — поражения печени и почек, других паренхиматозных органов), восстановления.

В клинической картине острых отравлений этиленгликолем и его эфирами наблюдаются следующие синдромы: токсическая энцефалопатия, гастроинтестинальный синдром, синдром острой сердечно-сосудистой недостаточности (первичный токсикогенный коллапс, экзотоксический шок, вторичный соматогенный коллапс, нарушения гемодинамики на фоне острой недостаточности), синдром острой почечной недостаточности и синдром острой печеночной недостаточности. На рисунке 12 представлена синдромальная характеристика отравлений этиленгликолем в зависимости от тяжести интоксикации.

В начальном периоде вслед за приемом этиленгликоля внутрь развивается состояние непубокого и кратковременного опьянения с непродолжительной эйфорией. В ряде случаев опьянение сопровождается агрессивностью, тошнотой и сонливостью. Затем наступает скрытый период, который продолжается обычно от 2 до 8 ч и не сопровождается какими-либо нарушениями в состоянии пациентов. Длительность этого периода непосредственно зависит от дозы яда (чем больше доза, тем быстрее наступает фаза выраженных клинических проявлений). Такое развитие заболевания определяет позднее (обычно, в конце первых или начале вторых суток интоксикации) обращение пострадавших за медицинской помощью, что значительно осложняет диагностику и лечение.

Развернутая стадия интоксикации характеризуется явлениями острого гастрита (болями в животе, тошнотой, повторной рвотой), токсической энцефалопатии (психомоторным возбуждением, сопором, комой, тремором) и метаболического ацидоза. Не-

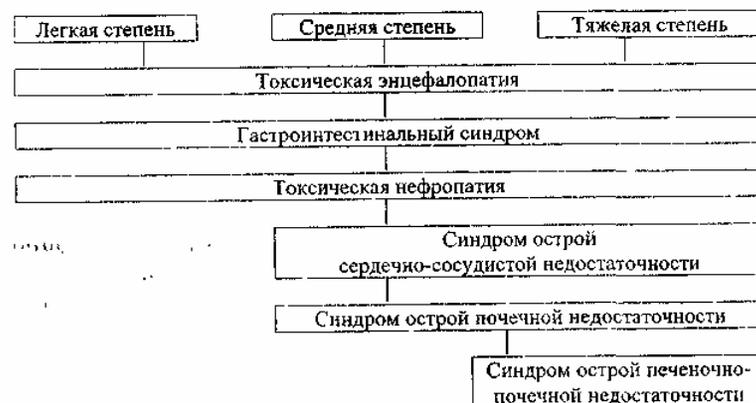


Рис. 12. Синдромальная характеристика отравления этиленгликолем в зависимости от степени тяжести (по И. И Шиманко, 1977)

редко уже в этой стадии имеются боли и болезненность в поясничной области, что особенно выражено при отравлениях этиленгликолем и метилцеллозольвом. Весьма типичны для этой стадии изменения окраски кожи и слизистых оболочек — гиперемия с цианотичным оттенком лица и воротниковой зоны, акроцианоз, однако эти симптомы могут наблюдаться и при отравлениях другими спиртами. Среди кардио-респираторных расстройств преобладают тахикардия, ослабление звучности I тона на верхушке, а также выраженная гипервентиляция с глубоким шумным дыханием Куссмауля. Если пострадавший не погибает в стадии мозговых расстройств, то после кратковременного улучшения на 2—5-е сутки интоксикации его состояние вновь ухудшается из-за развития картины острой почечной недостаточности. В этот же период у части пациентов появляются также признаки токсического поражения печени. Смерть пострадавших наступает в основном на 5—15-е сутки. При благоприятном же течении интоксикации вслед за анурией развивается полиурия, а затем еще длительное время сохраняются анемия и нарушения концентрационной функции почек.

По клиническому течению острые интоксикации целлозольвами напоминают отравления этиленгликолем. В клинической картине интоксикации целлозольвами по сравнению с отравлениями этиленгликолем более выражены мозговые расстройства и проявления метаболического ацидоза на фоне менее серьезных поражений почек. Оценивая основные синдромы и осложнения тяжелых отравлений, авторы обращают внимание на то, что наименее благоприятно протекают интоксикации, вызванные метил-

целлозольвом и этиленгликолем. В частности, при отравлениях этими ядами у пострадавших чаще регистрируются тяжелая энцефалопатия с отеком головного мозга, экзотоксический шок, дистрофия миокарда, токсическая гепато- и нефропатия; может развиваться отек легких. Отравления этилцеллозольвом протекают более благоприятно. При них сравнительно редко развиваются осложнения, а поражения печени и почек ограничиваются чаще всего токсической гепато- и нефропатией I—II степени. Проявления интоксикации этиловым эфиром этиленгликоля обычно наиболее выражены в течение первых 2—4 сут, а дальнейшее течение, как правило, благоприятное.

Следует обратить внимание и на то, что клинические проявления отравлений этиленгликолем и его эфирами различаются в основном не качественно, а количественными показателями, преобладанием тех или иных синдромов. Для тяжелых отравлений этиленгликолем характерно развитие тяжелой энцефалопатии и острой почечной недостаточности, интоксикациям метилцеллозольвом присуще формирование экзотоксического шока, а при отравлениях этилцеллозольвом преобладают явления, обусловленные метаболическим ацидозом. Такое сходство основных клинических проявлений значительно осложняет дифференциальную диагностику отравлений, которая базируется в основном на данных химико-токсикологического исследования остатков принятой жидкости и биологического материала (крови, мочи, промывных вод желудка). Кроме того, диагноз острого отравления этиленгликолем и его эфирами ставится на основании анамнеза, нерезко выраженного начального опьянения, короткого скрытого периода, общемозговой симптоматики с признаками метаболического ацидоза, а также ранних изменений в моче. При поступлении в медицинское учреждение «пьяного» больного, у которого алкоголь в выдыхаемом воздухе не определяется, но имеется выраженный метаболический ацидоз, прежде всего следует подумать об отравлении этиленгликолем и его эфирами.

Основные морфологические изменения при отравлениях этиленгликолем и его эфирами развиваются в центральной нервной системе, почках и печени. У погибших в ранние сроки наибольшие изменения наблюдаются в ткани головного мозга, где при патологоанатомическом исследовании определяются резкое венозное полнокровие, отек оболочек и вещества мозга, рассеянные множественные кровоизлияния, дистрофические изменения клеток, а иногда и кристаллы оксалатов. При гибели отравленных в позднее сроки отмечаются выраженные изменения печени и особенно почек. Почки в таких случаях увеличены, капсула напряжена и с трудом снимается, в клетках почечных канальцев регистрируются проявления гидрической дистрофии и некротические изменения. Нередко в просвете почечных канальцев

находят кристаллы оксалатов, а в сосудах коркового слоя — тромбозы, стаз и фибриноидные некрозы. В ткани печени при гистологическом исследовании отмечаются полнокровие, гидрическая дегенерация гепатоцитов и очаговые некрозы.

6.7. Основные принципы лечения острых отравлений этиленгликолем и его эфирами

Лечение острых отравлений этиленгликолем и его эфирами включает мероприятия по прекращению дальнейшего поступления и ускоренному выведению яда, применение специфических антагонистов (антидотов), комплекс мер по поддержанию витальных функций и постоянства внутренней среды организма, органопротективные пособия, профилактику и терапию осложнений. Наиболее значимыми для течения и исхода острых отравлений являются экстренная дезинтоксикация и использование специфических противоядий — антидотов.

Поскольку наиболее часто острые интоксикации этиленгликолем развиваются вследствие приема яда внутрь, большое значение в терапии отравлений приобретает деконтаминация желудочно-кишечного тракта, которая включает в себя зондовое промывание желудка, введение солевого слабительного (предпочтительно — сульфата магния). Традиционно применяются и энтеросорбенты, хотя их емкость по отношению к этиленгликолю относительно невелика. Эти мероприятия наиболее эффективны в первые 4—6 ч после приема яда, но на практике проводятся и в более поздние сроки.

При всей значимости указанных выше мероприятий, они, как правило, не обеспечивают достаточного очищения организма от яда, поскольку этиленгликоль быстро всасывается, а картина отравления развивается после скрытого периода. Поэтому ведущую роль в терапии интоксикации этиленгликолем играют методы ускоренного выведения всосавшегося яда. При всем многообразии подобных методов самостоятельное значение для данной интоксикации имеют лишь форсированный диурез и пособия, основанные на принципе диализа. Использование форсированного диуреза определяется тем обстоятельством, что этиленгликоль и его токсичные метаболиты преимущественно выводятся из организма с мочой. Кислые метаболиты этиленгликоля более интенсивно выделяются при повышении pH мочи, поэтому рекомендуется сочетание форсированного диуреза с ощелачиванием. В то же время данный метод не свободен от недостатков. Так, стимуляция диуреза, особенно мочегонными осмотического действия, может усугубить повреждение канальцев почек. Кроме того, элиминационный эффект метода хотя и довольно высок, но все же явно недостаточен для кардинального изменения течения тяжелых интоксикаций этиленгликолем. Поэтому форсирован-

ный диурез используется как базисный метод, а также в ситуациях, когда более действенные элиминационные пособия по тем или иным причинам не могут применяться.

В настоящее время наиболее эффективным способом депурации при отравлениях этиленгликолем признается гемодиализ с помощью искусственной почки. Основанием для применения гемодиализа служит высокая диализабельность как исходного соединения, так и его метаболитов. Показательны данные С. D. Peterson и соавт. (1985), установивших, что в процессе шестичасового диализа из организма отравленного, принявшего около 600 мл гликольсодержащей жидкости, было выведено более 100 г яда, тогда как с мочой за это же время было выделено лишь 10 г. Для повышения выведения метаболитов этиленгликоля целесообразно использование щелочного диализирующего раствора. Большинство авторов дают высокую оценку не только элиминационной, но и лечебной эффективности гемодиализа при интоксикациях этиленгликолем. Более того, применение гемодиализа является, по существу, основой системы неотложной помощи этой категории пострадавших. Некоторые разночтения существуют лишь в вопросе о сроках эффективности операции. Так, до недавнего времени считалось, что гемодиализ показан лишь в течение первых 6—12 ч после приема яда, однако в последние годы появились сообщения о целесообразности его проведения и в более поздние сроки — до конца первых суток. В отдельных публикациях содержатся рекомендации повторных «коротких» гемодиализов на 1—2-е сутки интоксикации, поскольку после первой операции возможно увеличение концентрации яда в крови вследствие выхода его из тканей.

Меньшей, но все же довольно высокой элиминационной способностью и лечебной эффективностью обладает перитонеальный диализ. Что же касается таких современных методов детоксикации, как гемосорбция и плазмаферез, то они, по мнению большинства авторов, менее действенны, чем диализационные методы.

Высоко оценивая гемодиализ как способ этиотропного лечения отравлений этиленгликолем, нельзя, однако, не отметить, что имеется ряд факторов, ограничивающих его практическое использование и снижающих результаты терапии. К ним относятся: наличие у ряда больных противопоказаний к проведению гемодиализа, его дороговизна, длительность процедуры и невозможность в ряде случаев доставки пострадавших на этап специализированной помощи в оптимальные сроки, трудности одновременного проведения операции значительному количеству нуждающихся при групповых и массовых отравлениях. Эти факторы должны учитываться при оценке перспектив совершенствования терапии интоксикаций этиленгликолем и его эфирами.

Вторым обязательным элементом комплексного лечения отравлений этиленгликолем является антидотная терапия. В ка-

честве основного средства антидотной терапии отравления этиленгликолем, так же как и метанола, в настоящее время используется этиловый спирт. Использование этанола преследует цель снижения токсификации этиленгликоля за счет конкуренции за АДГ, метаболизирующую оба эти соединения, в связи с тем что средство последней к алкоголю существенно выше, чем к гликолю. В результате фермент обеспечивает преимущественное расщепление этанола и, соответственно, происходит торможение биотрансформации этиленгликоля. По данным С. D. Peterson с соавт. (1992), применение этилового спирта увеличивает время полураспада этиленгликоля с 3 до 17 ч.

При лечении острых отравлений этиленгликолем и его эфирами этанол вводится в организм перорально или парентерально (внутривенно) в виде 30-50% и 5-10% растворов соответственно. Его использование необходимо начинать как можно раньше и продолжать не менее 2—3 сут. Поскольку взаимодействие этиленгликоля и этилового спирта с АДГ носит конкурентный характер, очень важно обеспечить постоянное присутствие этанола в биосредах на уровне, эффективно тормозящем метаболизм этиленгликоля. Это достигается равномерным распределением используемой дозы этанола на период проведения антидотной терапии.

Если изложенные выше принципы применения этанола при отравлениях этиленгликолем являются общепринятыми, то в отношении оптимальных доз этилового спирта существуют различные точки зрения. Так, в ряде публикаций подобной дозой этанола считается 1—1,5 мл/кг массы тела в сутки. Однако, по мнению других авторов, этого количества этанола явно недостаточно, поскольку не обеспечивается его постоянная концентрация в биосредах на уровне 1—2 г/л, которая способна эффективно тормозить метаболизм этиленгликоля в организме. В связи с этим количество вводимого этанола должно быть увеличено в 1,5-2 раза. Разработаны и специальные формулы, позволяющие рассчитать необходимую дозу этилового спирта в зависимости от массы тела больного. В некоторых сообщениях подчеркивается, что этанол во время гемодиализа удаляется интенсивнее, чем этиленгликоль. Этим мотивируется необходимость добавления этилового спирта в диализирующий раствор или увеличение его дозы при энтеральном или парентеральном введении. Более подробно об антидотной терапии смотри выше (раздел 3.5).

В некоторых публикациях в качестве антидотов этиленгликоля рассматриваются такие соединения, как препараты кальция и магния. Основанием для применения кальций-содержащих веществ считается гипокальциемия, развивающаяся вследствие связывания кальция щавелевой кислотой, а использование магния мотивируется его способностью к образованию растворимого и удаляемого с мочой оксалата магния. Однако убедительных фактических материалов об эффективности подобной терапии крайне мало.

Важным направлением в лечении отравлений этиленгликолем является коррекция декомпенсированного метаболического ацидоза, закономерно развивающегося при тяжелых формах интоксикации. В клинике чаще всего используются два основных способа его устранения: с помощью ощелачивания диализирующего раствора при проведении гемодиализа и путем энтерального или внутривенного введения гидрокарбоната натрия. Следует подчеркнуть, что дозы гидрокарбоната, необходимые для адекватной коррекции сдвигов кислотно-основного состояния при отравлениях этиленгликолем, могут значительно превышать обычно используемые.

Лечение острых отравлений этиленгликолем включает также значительное количество патогенетических и симптоматических мероприятий, которые не являются специфичными для данной интоксикации.

В отличие от отравлений этиленгликолем, лечение интоксикации, вызванных его эфирами, специально не разрабатывалось. На практике оказание помощи отравленным целлозольвами строится по аналогии с терапией, принятой для интоксикаций этиленгликолем, и включает мероприятия по очищению желудка и кишечника, форсирование диуреза и гемодиализ, применение этанола, коррекцию ацидоза и симптоматические пособия.

Профилактика отравлений обеспечивается соблюдением правил хранения и использования жидкостей, содержащих этиленгликоль и его эфиры. Решающее значение для предупреждения интоксикаций имеют медицинский контроль личного состава, санитарный надзор за условиями его деятельности, а также санитарно-просветительная работа.

7.

ТОКСИКОЛОГИЯ ТЕТРАГИДРОФУРФУРИЛОВОГО СПИРТА

Тетрагидрофурфуриловый спирт (ТГФС) — бесцветная или слегка желтоватая жидкость с резким неприятным запахом и «жгучим» вкусом. Хорошо растворяется в воде, спиртах и эфире, обладает высокой гидрофильностью. Температура кипения составляет + 177,5° С; относительная плотность — около 1,050; горит голубоватым пламенем. Широко применяется в органическом синтезе в качестве растворителя, а также как присадка к авиационным топливам для предотвращения образования в них кристаллов. Кроме того, для этих целей может использоваться жидкость ТГФ-М (ТГФС-М), содержащая около 50% тетрагидрофурфурилового спирта и метанола.

Отравления развиваются после приема яда внутрь. Смертельная доза при этом пути поступления колеблется от 30 до 200 мл

при резко выраженной индивидуальной чувствительности к яду. Быстро всасывается в кровь, относительно равномерно распределяясь между эритроцитами и плазмой. Биотрансформация яда происходит с участием АДГ, в результате чего образуется высокотоксичный метаболит фурфурол. Как сама молекула ТГФС, так и продукты его метаболизма выделяются из организма с выдыхаемым воздухом и мочой. В биосредах организма яд обнаруживается в течение 8—12 ч, причем в моче определяется значительно дольше, чем в крови.

Тетрагидрофурфуриловый спирт обладает выраженной нейро- и гепатотропностью. Кроме того, ТГФС считается сосудистым ядом, что проявляется генерализованным повышением проницаемости капилляров с развитием дистрофических процессов в паренхиматозных органах, миокарде и мозге.

Как и другие спирты, ТГФС обладает наркотическим (неэлектrolитным) и специфическим действием. Признаки отравления ТГФС развиваются достаточно быстро, скрытый период отсутствует. Практически сразу после приема яда внутрь возникает непродолжительное состояние, напоминающее алкогольное опьянение, затем появляются адинамия, заторможенность, сонливость и, как крайняя степень выраженности интоксикации, формируется кома. Характерно, что симптомы поражения ЦНС доминируют в клинической картине отравления ТГФС на протяжении всего периода интоксикации, а в первые двое суток на фоне экзотоксического шока и тяжелой энцефалопатии может наступить смерть пострадавших. Кроме того, уже в начальной стадии нередко появляются симптомы гастрита (боли в животе, тошнота, повторная рвота), а позднее — энтерита, в выдыхаемом воздухе может определяться запах ТГФС. Если пациента удалось вывести из коматозного состояния, на 2—3-е сутки интоксикации развивается картина токсического поражения печени (гепатомегалия, желтуха, геморрагический синдром и т. д.), а в тяжелых случаях — острой печеночной недостаточности. Именно печеночная недостаточность является основной причиной летальных исходов при отравлении ТГФС в отдаленный (3 и более суток с момента приема яда) период интоксикации. Поражения почек при интоксикации ТГФС выражены умеренно, острая почечная недостаточность, как правило, не развивается.

Первая медицинская помощь и лечение отравлений ТГФС проводится по общим правилам лечения острых интоксикаций. В литературе имеются данные, что свойствами антидота при отравлениях ТГФС обладают этиловый спирт и бесконкурентный ингибитор АДГ амид изовалериановой кислоты. В результате их применения в организме происходит задержка процессов биотрансформации ТГФС и, как следствие этого, уменьшается образование фурфурола, с токсическими свойствами которого большинство авторов связывают специфическое действие тетрагидрофурфурилового спирта.

ОСНОВЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ СПИРТАМИ

Нозологическая диагностика отравлений спиртами, без которой невозможно эффективное лечение пострадавших, предполагает комплексный подход, включающий тщательный и целенаправленный сбор анамнеза, уточнение обстоятельств происшествия, оценку характера, сроков возникновения и динамики проявлений заболевания, активный поиск и идентификацию остатков яда, а также раннюю идентификацию яда и продуктов его метаболизма в биосредах. Особенно важно уже в ранние сроки составить представление о вероятной причине отравления и начать проведение лечебных мероприятий.

Как правило, диагностика отравлений этанолом легкой и средней степени не представляет значительных сложностей. Однако при развитии алкогольной комы дифференциальная диагностика проводится с закрытой черепно-мозговой травмой (ЗЧМТ), церебральными сосудистыми катастрофами, соматическими комами (диабетической, гипогликемической), отравлениями лекарственными средствами снотворно-седативного действия (рис. 13) и другими спиртами (табл. 11).

Большое значение в дифференциальной диагностике отравлений спиртами занимает лабораторная диагностика. Установление химической этиологии заболевания, к сожалению, не может опираться только на данные анамнеза и объективного обследования. Абсолютизировать анамнестические данные нельзя, так как существует опасность получения недостоверных сведений в силу заведомо ложной версии отравления или из-за нарушения психического состояния больного.

В этом случае основным методом диагностики является химико-токсикологическое исследование.

В некоторых случаях при подозрении на алкогольное отравление проводят реакции, позволяющие определить содержание этанола в выдыхаемом воздухе. Для этого были разработаны и активно применялись некоторые качественные реакции (Рапопорта, Рапопорта—Лрхангеловой, Мохова-Шипкаренко).

Реакция Рапопорта. Оборудование и реактивы: 2 пробирки, длинная стеклянная трубка (лучше изогнутая), химически чистая серная кислота, 0,5% раствор перманганата калия, дистиллированная вода.

В две пробирки (одна контрольная) наливают по 2 мл дистиллированной воды. В одну из них вводят стеклянную трубку так, чтобы ее конец был погружен в воду. Обследуемый тщательно прополаскивает рот и дует в трубку в течение 15 с. Если в выдыхаемом воздухе содержится алкоголь, то он поглощается водой. По-



> Рис. 13. Дифференциальная диагностика острой алкогольной интоксикации по клиническим признакам на догоспитальном этапе (по Ю. Ю. Бонитенко и соавт., 2003)

эле этого в обе пробирки наливают по 15 капель серной кислоты и добавляют по 1 капле 0,5% раствора перманганата калия. В контрольной пробирке жидкость будет розовой, в другой обесцветится, если в выдыхаемом воздухе был алкоголь. Реакция неспецифична, так как дает положительный результат с ацетоном (диабетическая кома), эфиром, метиловым спиртом, сероводородом, бензином.

Реакция Рапопорта—Архангеловой. Техника реакции та же (см. выше), но вместо раствора перманганата калия в пробирки добавляют по 1—3 капли раствора бихромата калия (из расчета 19,9 г $K_2Cr_2O_7$ на 1000 мл дистиллированной воды). В присутствии алкоголя желтая окраска раствора переходит в зеленую вследствие восстановления бихромата калия в соль окиси хрома. Реакция также неспецифична.

Клиническая характеристика тяжелых отравлений этанолом и его суррогатами
(по Ю. Ю. Бонитенко и Е. Ю. Бонитенко, 1998)

Клинические признаки	Ядовитые вещества						
	Метанол	Этанол	Средние спирты	Этиленгликоль	Метицеллозоль	Этилцеллозоль	Тетрагидрофуриловый спирт
Наличие скрытого периода	Имеется (до суток и более)	Нет	Нет	Как правило, имеется (4–20 ч)	Имеется (4–12 ч)	Имеется (4–18 ч)	Нет
Запах яда	++	+++	+++	–	+	+	±
Расстройства сознания	Кома	Кома	Кома	Сопор — Кома	Кома	Сопор	Кома
Состояние зрачков	Мидриаз, сниженные фотореакции	«Игра зрачков»	«Игра зрачков»	Чаше умеренный мидриаз	Изменения не закономерны	Изменения не закономерны	Чаше мидриаз или норма
Раздражение оболочек мозга	+++	++	++	+++	+	+	+
Экзогический шок	++	±	+	++	+++	±	++
Изменения дыхания	Тахипноэ, глубокое, шумное	Чаше замедленное, хриплое	Изменения не закономерны	Тахипноэ, глубокое, шумное	Тахипноэ, глубокое, шумное	Тахипноэ, глубокое, шумное	Зависит от глубины комы
Гастроинтестинальные расстройства	Гастрит	Гастрит	Гастрит	Гастрит	Гастрит	Гастрит	Гастрит
Гепатопатия	I, реже II ст	I–II ст	I–II ст	I–II, реже III ст	II–III ст	I–II ст	II, реже III ст
Нефропатия	I ст	I ст	I–II ст	II–III ст	II–III ст	I–II ст	I ст.
Ацидоз метаболический	++++	++	++	++++	++++	++++	+
смешанный	±	+++	+++	+	+	+	+++
Коагулопатия потребления	±	±	±	±	++	±	±
Обнаружение яда в биосредах	Несколько (3–5) суток	12–24 ч	Различное	До 48 ч	12–18 ч	24–36 ч	8–12 ч

Примечание: +++++ — признак типичен, резко выражен, +++ — признак имеется, отчетлив, ++ — признак наблюдается, выражен умеренно, + — признак возможен, типичным не является; ± — признак сомнителен; – — признак отсутствует.

Реакция Мохова—Шинкаренко. Оборудование: специальные индикаторные трубки с реагентом (мелкозернистый силиколь, обработанный раствором хромового ангидрида в концентрированной серной кислоте).

Трубки герметичны, перед употреблением их концы обламывают. Обследуемый берет в рот широкий конец трубки и продувает через нее воздух в течение 20—25 с. На свободный конец трубки можно надеть тонкостенный резиновый баллон и по его наполнению контролировать силу выдоха. В присутствии алкоголя желтая окраска индикатора меняется на зеленую или голубоватую, что расценивается как положительный результат.

Чувствительность реакции вполне достаточна для обнаружения алкоголя при концентрации его в крови от 0,2 до 3‰. Недостатком реакции является ее неспецифичность: положительный результат дают пары эфира, ацетона, метилового спирта. Некоторые вещества, например, бензин, керосин, хлороформ, также изменяют окраску реагента. Однако он становится не зеленым, а коричневым, темно-серым или какого-либо другого цвета.

Наряду с этими качественными методами, в диагностике острых отравлений этанолом в последние годы отмечается тенденция к более широкому применению анализаторов выдыхаемого воздуха. Это обусловлено, с одной стороны, предпочтительностью неинвазивных методов, а с другой — появлением высокочувствительных электрохимических датчиков алкоголя и внедрением микропроцессоров в конструкцию автоматических газоанализаторов.

Кроме того, химико-токсикологическому анализу должен подвергаться биологический материал (моча, кровь и др.) от отравленных, а также остатки недопитых жидкостей. При наличии жидкости, предположительно вызвавшей отравление, необходимо провести ее органолептическую оценку (маркировка, цвет, запах, растворимость в воде и т. д.). Например, жидкость ГТЖ-22, содержащая этиленгликоль, имеет зеленый цвет, а Тосол-А40 — голубой. У жидкостей АСК и БСК, содержащих бутиловый и амиловый спирты, красный цвет. Большинство спиртосодержащих жидкостей, кроме того, имеют характерный запах, а также хорошую растворимость в воде (в отличие, к примеру, от галогенизированных углеводородов). Применение цветных или осадочных реакций, оцениваемых визуально, может дать информацию о групповой принадлежности яда. Более того, во многих случаях с большей или меньшей достоверностью можно судить даже о конкретном химическом соединении, вызвавшем данную интоксикацию. В частности, для экспресс-анализа в жидкостях метилового и этилового спиртов, а также этиленгликоля разработаны простые методики, легко воспроизводимые даже в небольших лабораториях.

Так, *индикация метилового спирта* основана на определении формальдегида — продукта окисления метанола. Окисление метанола проводят многократным погружением раскаленной мед-

ной спирали в исследуемую жидкость. Появление запаха формальдегида свидетельствует о наличии метилового спирта в пробе.

Образовавшийся в ходе окисления метанола формальдегид можно обнаружить также с помощью реактивов, содержащих кодеин или морфин. Реакция основана на отщеплении от кодеина металлической группы под действием концентрированной серной кислоты, в результате чего образуется морфин, содержащий фенольную группу. При взаимодействии морфина с формальдегидом появляется синяя окраска. Для проведения этой реакции 1 мл исследуемой жидкости (после окисления метанола раскаленной медной проволокой) смешивают с 5 мл концентрированной серной кислоты, соблюдая при этом осторожность. Затем прибавляют по стенке раствор кодеина в серной кислоте (30 мг кодеина в 12 мл концентрированной H_2SO_4). При наличии метилового спирта в пробе у стенок пробирки появляется фиолетовое кольцо. Таким же образом можно обнаружить метанол не только в исследуемой жидкости, но и в дистиллятах биосубстратов.

Индикация этилового спирта основана на реакции образования йодоформа (CHI_3). Для проведения этой пробы к 2 мл исследуемой жидкости прибавляют 2 мл реактива Бушарда (для приготовления которого 4,0 г кристаллического йода растворяют в 10 мл насыщенного водного раствора йодида калия и доводят до 100 мл 10% водным раствором KI). Затем в пробу по каплям добавляют 10% раствор едкого кали (постоянно перемешивая) до появления слабого желтого окрашивания. Полученный раствор подогревают на водяной бане при температуре $+40...+50^\circ C$. При наличии этилового спирта выпадает желтый осадок йодоформа и ощущается характерный запах этого вещества.

Еще один метод экспресс-анализа этилового спирта в исследуемых жидкостях основан на способности этанола под влиянием дихромата калия, перманганата калия и некоторых других соединений окисляться с образованием ацетальдегида. Для проведения этой реакции к 1 мл исследуемого раствора прибавляют 10% раствор серной кислоты до кислой реакции по лакмусу, а затем по каплям добавляют 10% раствор дихромата калия до тех пор, пока жидкость не станет оранжево-красной. Смесь оставляют на несколько минут при комнатной температуре. При наличии этанола в исследуемом растворе появляется запах ацетальдегида.

Образовавшийся в ходе этой реакции ацетальдегид можно также обнаружить с помощью цветной реакции с нитропруссидом натрия и морфолином. С этой целью 2-3 капли образовавшегося раствора наносят на полоску фильтровальной бумаги и прибавляют каплю реактива (свежеприготовленная смесь равных объемов 20% раствора морфолина и 5% раствора нитропруссиды натрия). При наличии ацетальдегида в растворе на фильтровальной бумаге появляется синее пятно.

Для обнаружения амиловых спиртов используют реакцию Комаровского, основанную на способности средних и высших

спиртов превращаться в окрашенные соединения при помощи ванилина, бензальдегида, салицилового альдегида и других ароматических альдегидов. Так как все указанные реакции дают положительный эффект лишь при отсутствии в пробе воды, перед их проведением необходимо провести экстрагирование амиловых спиртов с помощью диэтилового эфира. После выпаривания эфира к остатку добавляют 1 мл 1% спиртового раствора салицилового альдегида (или других вышеуказанных реагентов) и 3 мл концентрированной серной кислоты. Появление красной окраски указывает на наличие в пробе амиловых спиртов.

Индикация этиленгликоля может проводиться реакцией окисления его до щавелевой кислоты с последующим образованием оксалатов. Для этого к 2 мл исследуемого раствора необходимо прибавить 1 каплю 50% раствора едкого кали и 5 мл 2% раствора марганцовокислого калия. Полученную смесь нагревают до кипения и фильтруют в чистую пробирку. К фильтрату по каплям прибавляют ледяную уксусную кислоту до кислой реакции (по лакмусовой бумаге). При наличии в пробе этиленгликоля после прибавления нескольких капель 10% хлорида кальция выпадает белый кристаллический осадок (оксалат кальция), который растворяется после добавления нескольких капель концентрированной соляной кислоты.

Обнаружить этиленгликоль в исследуемой жидкости можно и в реакции с сульфатом меди (при добавлении к этиленгликолю сульфата меди и щелочи образуется соединение, имеющее синюю окраску). Для постановки этой пробы к 2—3 мл исследуемого раствора прибавляют 1—2 мл 10% раствора едкого натра и несколько капель 10% раствора сульфата меди. Появление голубой окраски свидетельствует о наличии этиленгликоля в растворе.

Если лаборатория оснащена фотоколориметрическими и спектрофотометрическими приборами, то спектр методик выявления различных спиртов значительно расширяется. С помощью этих методов можно идентифицировать первичные, вторичные и многоатомные спирты.

В частности, первичные спирты выявляют по их альдегидам. Для этого сначала производят окисление спиртов до альдегидов солями диазония, а затем альдегиды реагируют с избытком солей диазония и дают окрашенные продукты, определяемые колориметрическими методами. Для *определения бутиловых спиртов* используют реакции, основанные на образовании нитритов. В качестве примера приведем одну из них. Для выявления изобутилового спирта 25 мл исследуемой жидкости подкисляют соляной кислотой и добавляют 2 мл 25% раствора нитрита натрия. Полученную жидкость взбалтывают с 10 мл чистого бензина, после чего слой бензина отделяют и промывают 0,5% раствором едкого натра для нейтрализации кислоты. Отбирают 5 мл бензинового экстракта и встряхивают с 2 мл солянокислого 0,5% раствора сульфаниловой кислоты и затем с 3 мл 0,5% солянокис-

лого раствора 1-нафтиламина. К бензиновому экстракту можно прибавлять и заранее приготовленный реактив Грисса, для приготовления которого необходимо смешать раствор 0,5 г сульфаниловой кислоты в 150 мл 2 н. уксусной кислоты с раствором 0,22 г 1-нафтиламина в 200 мл воды и прибавить 150 мл 2 н. уксусной кислоты. После выполнения этих процедур оранжевый водный слой отделяют и с помощью фотоколориметра измеряют оптическую плотность при 530 нм. Таким способом можно определить 0,5—8 мг изобутилового спирта в 1 мл конечного раствора.

Наиболее современными методами идентификации химических веществ как в объектах окружающей среды, так и биологическом материале являются газожидкостная хроматография и хроматомасспектрометрия.

Метод газожидкостной хроматографии очень точен, специфичен и чувствителен. Для определения алкоголя достаточно 2-5 мл крови, мочи и слюны. Сущность газохроматографических методов обнаружения спиртов заключается в переводе спиртов в алкалнитриты, которые затем подвергаются разделению на хроматографической колонке. В дальнейшем производится детектирование спиртов по их теплопроводности в специальном детекторе.

Газожидкостная хроматография позволяет разделить спирты—метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый и изоамиловый в присутствии других летучих веществ и получить качественную и количественную характеристику выделенных спиртов.

Высоки диагностические возможности и у тонкослойной хроматографии, которая в отличие от предыдущих методов может выполняться практически в любой лаборатории.

Следует еще раз подчеркнуть высокую значимость для нозологической диагностики отравлений спиртами их идентификации. Химико-токсикологические лаборатории специализированных лечебных и санитарно-эпидемиологических учреждений способны провести экспресс-анализ остатков яда и биосред пострадавших (крови, мочи, промывных вод желудка) в целях определения практически всех спиртов. Однако возможности неспециализированных этапов медицинской помощи, хотя и очень ограниченные, тоже должны использоваться более широко. Напомним, что они включают поиск ядов, проведение их органолептической оценки, выполнение простейших проб (с медной проволокой для метанола и т. п.) и, наконец, ранний сбор и своевременную отpravку остатков яда и биологического материала в специализированные учреждения, где возможна их быстрая идентификация.

Правила забора материала для проведения судебно-медицинской экспертизы в настоящее время регламентируются Приказом Минздрава России № 289 от 05.10.98, введенным в действие «Положение о правилах отбора проб на обнаружение алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ». Также Приказом Минздрава России № 9 от 08.02.2002 г. утверждена «Инструкция о правилах отбора биологических проб

в лечебно-профилактических учреждениях для обнаружения токсических веществ с целью диагностики острого отравления».

В соответствии с этой инструкцией кровь для химико-токсикологического исследования забирают из поверхностной вены через иглу самотеком в сухой пенициллиновый флакон, содержащий раствор гепарина (3—5 кап на каждые 10,0 мл крови). Флакон закрывают стандартной резиновой пробкой, которую фиксируют алюминиевым колпачком. Содержимое флакона сразу же перемешивают. Моча отбирается в чистый сухой флакон в количестве не менее 100,0 мл. При исследовании только на алкоголь достаточно 2—5 мл мочи. Флаконы закрывают резиновой пробкой, которую фиксируют. Исследование биологических проб проводится сразу же после получения. Допускается в случае необходимости сбор и хранение проб при условии асептического отбора в холодильнике при температуре 0° С не более суток. Доставка образцов проб принимаются заведующим химико-токсикологической лабораторией. Проверяется соответствие записей на флаконах и направлениях. Заполняется и ведется следующая документация: направление на химико-токсикологическое исследование; журнал и бланк регистрации результатов.

Одновременное определение концентрации этилового спирта в крови и моче позволяет более точно установить стадию алкогольной интоксикации и с определенной степенью вероятности сделать вывод о факте приема спиртных напитков.

При проведении судебно-медицинской экспертизы отравлений спиртами для определения времени, прошедшего с момента приема алкоголя, П. И. Новиков (цит. по Р. В. Бережному с соавт., 1980) рекомендует придерживаться следующих критериев, разработанных на основе оценки результатов химико-токсикологического исследования комплекса объектов (кровь, моча, ликвор, содержимое желудка):

1) ближайшее время (несколько минут) от приема спиртных напитков до смерти (начальный период стадии резорбции): концентрация алкоголя в содержимом желудка чрезвычайно высока (около 100%о или выше); в крови концентрация алкоголя на очень низком уровне, в моче и люмбальном ликворе — ниже, чем в крови, или алкоголь в них отсутствует совсем;

2) 1 — 1,5 ч от приема спиртных напитков до смерти (стадия резорбции, возможно, конечный этап ее): концентрация алкоголя в моче выше, чем в люмбальном ликворе, и ниже концентрации алкоголя в крови; в желудке высокая концентрация алкоголя (60-80%о и выше); при переполненном мочевом пузыре концентрация алкоголя в моче может быть ниже, чем в ликворе;

3) 1,5-3 ч от приема спиртных напитков до смерти (конец стадии резорбции, начало элиминации): концентрация алкоголя в моче выше, чем в крови и люмбальном ликворе; в то же время концентрация алкоголя в люмбальном ликворе на одном уровне

или незначительно выше или ниже, чем в крови; в желудке концентрация алкоголя может быть сравнительно высокой (примерно до 60%о);

4) 3—5 ч от приема спиртных напитков до смерти (стадия элиминации): концентрация алкоголя в люмбальном ликворе выше, чем в крови; относительный коэффициент концентрации алкоголя в ликворе в пределах 1,20—1,25; концентрация алкоголя в моче выше, чем в крови; в желудке может быть незначительное содержание алкоголя. Для уточнения максимальной продолжительности алкогольной интоксикации целесообразно использовать особенность изменения величины относительного коэффициента концентрации алкоголя в люмбальном ликворе (который увеличивается с удлинением срока алкогольной интоксикации);

5) 5—7 ч и более от приема спиртных напитков до смерти (стадия элиминации): концентрация алкоголя в люмбальном ликворе выше, чем в крови; относительный коэффициент концентрации алкоголя в ликворе 1,4—1,5 или выше; концентрация алкоголя в моче выше, чем в крови; в желудке незначительное содержание алкоголя;

6) 12—24 ч от приема спиртных напитков до смерти (конечный этап стадии элиминации): концентрации алкоголя во всех объектах очень низкие, в некоторых из них алкоголь может отсутствовать; относительные коэффициенты концентрации алкоголя в моче и ликворе очень высоки (2—3 или выше);

7) повторный прием спиртных напитков не более чем за 1,5 ч до смерти (стадия резорбции): концентрация алкоголя в крови и люмбальном ликворе примерно на одном уровне; концентрация алкоголя в моче несколько ниже; в желудке очень высокое содержание алкоголя.

Вывод о повторном приеме спиртных напитков незадолго до смерти подтверждается тем, что концентрация алкоголя в крови и моче еще не достигла максимума, и он продолжает поступать из желудочно-кишечного тракта в кровяное русло. В то же время содержание алкоголя в люмбальном ликворе превышает концентрацию алкоголя в моче за счет установившегося ранее высокого относительного коэффициента.

9.

ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ОТРАВЛЕНИЙ СПИРТАМИ

»

В настоящее время в промышленности, сельском хозяйстве, в быту спирты и жидкости на их основе находят самое широкое применение. Они используются в качестве растворителей, горю-

чих, антифризов, антидетонаторов и т. д. Спирты относятся к классу высокоокисных соединений и при попадании внутрь, поступлении через кожные покровы или при вдыхании их паров, могут вызвать как острые, так и хронические отравления. Отравления могут быть результатом нарушения правил техники безопасности при работе с этими веществами, возникать при аварийной ситуации либо при их использовании в качестве спиртных напитков. Острые отравления спиртами бывают крайне тяжелыми и нередко заканчиваются летальным исходом. Хронические интоксикации этими веществами могут приводить к снижению профессиональной работоспособности и способствовать развитию целого ряда заболеваний.

В системе профилактики профессиональных заболеваний химической этиологии очень важное значение имеют меры технического характера. Выбор и размещение оборудования, организация технологических процессов должны производиться в строгом соответствии с гигиеническими требованиями, отраженными в соответствующих ГОСТах и других руководящих документах. Среди предупредительных мер — замена токсичных спиртов на более безопасные вещества (этанол, ацетон); герметизация технологических процессов и установок; при частичной герметизации — эффективная вытяжная вентиляция; маркировка тары и соответствующая окраска трубопроводов с указанием на токсичность. При использовании в лабораториях следует руководствоваться положениями «Санитарных правил безопасности работы в химических лабораториях».

Одной из важнейших задач медицинской службы является проведение комплексных мероприятий, направленных на предупреждение острых и хронических отравлений ядовитыми техническими жидкостями вообще, и спиртами в частности.

В профилактической работе можно выделить три основных направления:

- проведение медицинского контроля за состоянием здоровья лиц, контактирующих с химическими веществами (в частности, спиртами и жидкостями на их основе);
- осуществление постоянного санитарного надзора за условиями труда этих людей;
- проведение санитарно-просветительной работы.

Медицинский контроль осуществляется в ходе постоянного медицинского наблюдения за лицами, в силу своей профессиональной деятельности связанными с воздействием вредных факторов труда (в том числе — работа со спиртами и жидкостями на их основе), путем проведения предварительных и периодических медицинских осмотров. Целью предварительных медицинских осмотров является определение соответствия состояния здоровья работников поручаемой им работе. Периодические медицинские осмотры проводятся с целью профилактики и своевременного установления начальных признаков заболеваний, препятствую-

щих дальнейшей работе в условиях профессиональных вредностей. По итогам постоянного динамического медицинского наблюдения за состоянием здоровья людей, связанных с воздействием вредных факторов труда, организуются лечебно-профилактические и оздоровительные мероприятия.

Персонал допускается к работе со спиртами и жидкостями на их основе после прохождения врачебной комиссии (предварительный медицинский осмотр), в состав которой обязательно должны входить врачи-специалисты: терапевт, невролог и акушер-гинеколог. При осмотре персонала к работе с метанолом в состав комиссии включается офтальмолог и обязательно проводится исследование глазного дна. Абсолютными противопоказаниями к работе со спиртами (наряду с общими медицинскими противопоказаниями) являются заболевания зрительного нерва и сетчатки, а также хронические болезни периферической нервной системы. Лица допускаются к работе со спиртами и жидкостями на их основе (так же как и с другими ядовитыми техническими жидкостями) после прохождения врачебной комиссии, проведения вводного инструктажа и инструктажа на рабочем месте, а также принятия зачетов по технике безопасности. Периодические медицинские осмотры проводятся 1 раз в 2 года в лечебно-профилактических учреждениях и 1 раз в 5 лет в центре профпатологии. В них принимают участие такие же специалисты, как и в предварительном осмотре. По итогам этих осмотров медицинская служба осуществляет проведение лечебно-профилактических и других оздоровительных мероприятий, направленных на повышение индивидуальной резистентностиTM лиц, работающих в условиях воздействия вредных факторов химической природы (витаминизация, закаливание и др.).

Другой важной составляющей профилактической работы врачей, направленной на предупреждение острых и хронических отравлений, является осуществление санитарного надзора за условиями труда. Мероприятия санитарного надзора проводятся, прежде всего, путем контроля за соблюдением санитарно-гигиенических требований к выбору и размещению объектов и оборудования, а также за организацией технологических процессов и труда людей. Эти требования изложены в регламентирующих документах.

К ухудшению санитарно-гигиенических условий труда чаще всего приводят проливы и протечки ядовитых технических жидкостей, недостаточная вентиляция помещений, загрязненность воздуха рабочей зоны ядовитыми парами и газами, несвоевременность сбора, удаления и обезвреживания пролитых продуктов, недостаточная освещенность рабочего места, теснота рабочего помещения, а также отсутствие или несовершенство средств индивидуальной защиты. В отдельных случаях отравление может произойти при несоблюдении правил личной гигиены — при

приеме пищи немытыми руками или, наоборот, вымытыми в технической жидкости, при хранении пищевых продуктов в рабочих помещениях и т. д. Предпосылками к возникновению отравлений могут также послужить небрежное хранение ядовитых жидкостей и использование их не по назначению (например, при приеме внутрь с целью опьянения).

В связи с этим врачи обязаны знать инструкции и приказы по организации работ с ядовитыми техническими жидкостями и постоянно контролировать их выполнение, а в необходимых случаях — принимать участие в составлении таких инструкций. В инструкциях должны быть отражены физико-химические и токсические свойства жидкостей, правила обращения с ними и порядок их использования, меры предосторожности, а также первые признаки отравления и мероприятия неотложной помощи. Кроме того, врач обязан контролировать работу лиц, ответственных за хранение и расход технических жидкостей, следить за условиями работы с ними личного состава, предвидеть и своевременно устранять предпосылки к возникновению острых и хронических отравлений. Необходимо добиваться того, чтобы каждый работающий с ядовитыми техническими жидкостями использовал необходимые средства индивидуальной защиты, а также строго соблюдал правила техники безопасности, гигиены труда и личной гигиены. Это достигается проведением санитарно-просветительной работы.

В процессе ее проведения особое внимание следует обратить на опасность попадания технических жидкостей внутрь организма, на необходимость строжайшего соблюдения правил обращения с ядовитыми веществами. Необходимо добиться, чтобы каждый работающий умел распознавать первые признаки отравления оказывать первую помощь, а также знал правила пользования средствами индивидуальной защиты.

10.

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ СПИРТАМИ

В каждом помещении, где проводятся работы с ядовитыми техническими жидкостями, должна быть оборудована аптечка, состав которой приведен в таблице 12.

Кроме того, в каждом медицинском пункте должен быть оборудован шкаф неотложной помощи, содержащий все необходимые средства на случай острых отравлений, а медицинский персонал должен знать, что и где в нем находится, как и в каких

случаях применяется. Алгоритм медицинских мероприятий при острых отравлениях также должен быть отражен в таблице оказания неотложной помощи, которую надо иметь в каждом медицинском пункте. Целесообразно систематически проводить занятия с медицинским составом по диагностике, клинике и неотложной медицинской помощи при острых отравлениях ядовитыми техническими жидкостями, в частности, спиртами и жидкостями на их основе.

Таблица 12

Содержание аптечки для оказания первой помощи при отравлениях ядовитыми техническими жидкостями

Наименование	Единица измерения	Количество
Борная кислота	г	5 навесок по 2 г для разведения каждой в 200 мл воды
Натрий двууглекислый	г	250 г при расходе по 20 г на 1 л воды
Мыло зеленое	г	200
Уголь активированный	таблетки	50 шт по 0,5
Вода дистиллированная	мл	500
Нашатырный спирт (10% водный раствор аммиака)	ампулы	10 шт по 1 мл
Ванночка глазная	шт	1
Бинты марлевые разные	шт	3
Вата	г	100
Салфетки малые стерильные	упаковки	1

При поступлении в медицинский пункт больною с подозрением на острое отравление спиртами необходимо в кратчайшие сроки оказать неотложную помощь и госпитализировать пострадавшего в лечебное учреждение. В медицинском пункте проводятся мероприятия по удалению не всосавшегося яда, вводятся специфические антитоды и осуществляется комплекс мер по поддержанию жизненно важных функций.

В частности, при острых пероральных отравлениях спиртами с целью скорейшего удаления из желудочно-кишечного тракта невсосавшегося яда необходимо вызвать рвоту, провести зондовое промывание желудка 2% раствором гидрокарбоната натрия, а при невозможности последнего беззондовое промывание желудка до чистых промывных вод, после чего ввести солевое слабительное. Если состояние больного позволяет, то для профилактики ацидоза можно назначить натрия бикарбонат в порошках по

1—2 грамма несколько раз в сутки, под контролем рН мочи с помощью индикаторной бумаги.

При отравлениях токсифицирующимися спиртами (метанол, этиленгликоль, его эфиры, ТГФС) в качестве антидота применяется этиловый спирт, который вводится *per os* в дозе 100—150 мл 30% раствора или внутривенно в дозе 1 мл/кг (96° этанола) в виде 5% раствора в 5% глюкозе. Начало применения этанола оправдано в ранние сроки интоксикаций. Не целесообразно введение этанола в поздние сроки, т. е. при отравлении метилцеллозольвом и этилщед-лозольвом — в конце первых — в начале вторых, при отравлениях этиленгликолем и тетрагидрофурфуриловым спиртом в конце 2-х суток, а при интоксикации метанолом — позднее 3 суток.

Неотложная помощь при коматозных состояниях, вызванных отравлениями спиртами, должна заключаться в восстановлении витальных функций (нормализация гемодинамики и дыхания), в связи с тем что кома часто осложняется их расстройствами. В комплекс лечебных мероприятий входят: профилактика аспирации, восстановление проходимости дыхательных путей с санацией ротовой полости, проведение интубации трахеи и перевод больного на адекватный режим вентиляции с помощью дыхательных приборов.

После проведения этих, а при необходимости — и реанимационных мероприятий, больного следует срочно госпитализировать предпочтительно в специализированные лечебные учреждения, имеющие токсикологические отделения.

Необходимо собрать остатки жидкости, предположительно вызвавшей отравление, и биологические материалы (в частности, рвотные массы) и отправить их в химико-токсикологическую лабораторию лечебного или санитарно-эпидемиологического учреждения для проведения экспертизы.

В стационаре лечение больных осуществляется в соответствии с общими принципами терапии острых экзогенных интоксикаций. Прежде всего в полном объеме проводится дезинтоксикационная терапия с применением эффективных именно при отравлениях спиртами способов и методов детоксикации организма. Для усиления естественной детоксикации особенно показано проведение форсированного диуреза, помня о том, что это сложная ответственная процедура, требующая при ее осуществлении высокого профессионализма, компетентного наблюдения за состоянием водно-электролитного и кислотно-основного статуса больного, быстрой коррекции возможных осложнений. Что касается промывания желудка, то особенности токсикокинетики метанола требуют его повторного проведения, а иногда даже нала-

живания длительного орошения слизистой оболочки желудка раствором бикарбоната натрия.

Обязательная в случаях отравлений спиртами экстракорпоральная детоксикация должна осуществляться в ранние сроки (1—2-е сутки) заболевания с использованием гемодиализа, так как гемосорбционные методы при алкогольных интоксикациях совершенно не эффективны. Патриарх советской токсикологии академик АМН СССР С. Н. Голиков подчеркивал, например, что гемодиализ необходимо проводить даже при подозрении на отравление метанолом. Эффективное использование методов естественной и искусственной детоксикации в начальной фазе заболевания во многом определяет последующую тяжесть и исход интоксикации.

В стационарных условиях продолжают начатое ранее введение антидотов в оптимальных дозах и в строгом соответствии с рекомендуемыми, описанными выше, схемами их применения.

Особое внимание на госпитальном этапе лечения больных с алкогольной интоксикацией уделяется устранению патогенетически значимых сдвигов в функционировании органов и систем организма. При этом лечебные меры направлены на механизмы формирования ведущих синдромов заболевания. Главное в патогенетической терапии — обеспечение функции жизненно важных органов и систем; коррекция нарушений кислотно-основного состояния; восстановление водно-электролитного баланса; ликвидация последствий гипоксии; нормализация обменно-гормонального и витаминного статуса; предупреждение и лечение поражений отдельных органов и систем. Подробное описание методов терапии в остром периоде интоксикаций спиртами, а также в периоде ранней и поздней реабилитации можно найти в соответствующих клинических руководствах.

1 1 . ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отравления спиртами — одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. Они занимают одно из ведущих мест среди острых отравлений химической этиологии как по частоте, так и по количеству неблагоприятных исходов. Наряду со значительной тяжестью указанных отравлений, возникающих, как правило, вследствие приема больших количеств яда внутрь, причиной высокой летальности в подобных случаях служат дефекты диагностики и лечения, зависящие от субъективных и объективных факторов. Следует отметить, что наибольшие трудности в диагностике отравлений спиртами возникают обычно на

догоспитальном этапе, где часто устанавливается диагноз типа «отравление технической жидкостью», «суррогатами алкоголя», «неизвестным ядом» без указания конкретного токсиканта. Главными причинами подобной диагностики, бесспорно, сказывающейся на качестве медицинской помощи, являются недостаточно тщательно собранный анамнез (не указаны время отравления, количество, марка, цвет, запах, вкус и физико-химические свойства выпитой жидкости и т. д.), недооценка темпов развития интоксикации, ее начальных проявлений и изменений симптоматики. Все эти вопросы невозможно решить без знания токсикологической характеристики спиртов и детального понимания механизмов их токсического действия. Кроме того, именно на понимании механизмов действия ксенобиотиков базируется вся патогенетическая терапия отравлений.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

РАСЧЕТ КОЛИЧЕСТВА ВЫПИТОГО ЭТАНОЛА

Формула для расчета количества выпитого этанола

$$D = (L \cdot \rho \cdot V) / 100,$$

где D — количество выпитого этанола, г; L — содержание этанола в выпитой жидкости в объемных процентах; ρ — плотность этанола, 0,789 г/см³; V — объем выпитой спиртосодержащей жидкости, мл.

Приложение 2

РАСЧЕТ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭТАНОЛА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Концентрацию этанола в крови, в зависимости от количества выпитых спиртных напитков, производят по формуле:

$$C_{пл} = \frac{0,0123 \cdot L \cdot V}{P}, \quad (1)$$

где $C_{пл}$ — концентрация этанола в плазме крови, г/л; L — содержание этанола в выпитой жидкости в объемных процентах (например, в 100 мл 12° вина содержится 12 мл этанола, т. е. $L = 12$); V — количество выпитой спиртосодержащей жидкости, мл; P — масса тела в кг.

Соответствие различных единиц измерения этанола:

$$100 \text{ мг\%} = 100 \text{ мг/1 дл} = 0,1 \text{ г/100 мл} = 0,1\% = 27,1 \text{ ммМ/л} = 0,127 \text{ об.\%}.$$

Примечание. Формула (1) получена в результате преобразования формулы расчета содержания этанола в плазме крови (Афанасьев В. В. и соавт., 2002):

$$C_{пл} = D/V_{дп}, \quad (2)$$

где $C_{пл}$ — концентрация этанола в плазме крови, г/л; D — количество выпитого этанола, г; $V_{дп}$ — объем распределения этанола в организме пострадавшего, л.

Расчет объема распределения этанола в организме пострадавшего (V_d) проводится по формуле:

$$V_{дп} = V_d \cdot P, \quad (3)$$

где $V_{дп}$ — объем распределения этанола в организме пострадавшего, л; V_d — 0,64 л/кг; P — масса тела в кг.

Подставляя в формулу (2) вместо D выражение из приложения 1, а вместо $V_{дп}$ выражение $V_d \cdot P$, получаем

$$C_{пл} = \frac{L \cdot \rho \cdot V}{V_d \cdot P \cdot 100}$$

Подставляем в формулу известные данные: ρ — плотность этанола, 0,789 г/см³ и V_d — 0,64 л/кг, и получаем

$$C_{пл} = \frac{L \cdot 0,789 \cdot V}{0,64 \cdot P \cdot 100}$$

После преобразования получаем формулу (1).

Пример расчета концентрации этанола в плазме крови.

Мужчина с массой тела 70 кг, здоровый, выпил натошак 250 мл 40° водки. На момент поступления в медицинский пункт: возбужден, громко разговаривает, отмечается нарушение координации движений.

Произвести расчет концентрации этанола в плазме крови.

Решение:

Используя формулу (1) и подставляя в нее известные данные, получаем:

$$C_{пл} = \frac{0,0123 \cdot L \cdot V}{P} = \frac{0,0123 \cdot 40 \cdot 250}{70} = 1,76$$

Таким образом, расчетные данные показывают, что концентрация этанола в крови мужчины составляет 1,76 г/л — средняя степень тяжести интоксикации.

Приложение 3

РАСЧЕТ СОДЕРЖАНИЯ ЭТАНОЛА В ОРГАНИЗМЕ

Расчет производят по формуле

$$A = C_{пл} \cdot P \cdot \gamma,$$

где A — содержание этанола в организме, г; $C_{пл}$ — концентрация этанола в крови; P — масса тела, кг; γ — фактор редукции у мужчин — 0,68; у женщин — 0,55.

Фактор редукции — величина, отражающая отношение содержания этанола во всем организме к содержанию его в крови на единицу массы.

Приложение 4

РАСЧЕТ СОДЕРЖАНИЯ ЭТАНОЛА В ОРГАНИЗМЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ, ПРОШЕДШЕГО С МОМЕНТА ЕГО УПОТРЕБЛЕНИЯ

Расчет проводится по формуле:

$$A = P \cdot \gamma \cdot (C_t + \beta_{60} \cdot T),$$

где A — содержание этанола в организме в момент окончания приема спиртных напитков; P — масса тела; γ — фактор редукции у мужчин — 0,68; у женщин — 0,55; C_t — концентрация этанола в крови в момент исследования; β_{60} — величина, на которую понижается содержание этанола за час; T — время в часах, прошедшее с момента приема спиртных напитков до исследования.

Для установления количества абсолютного алкоголя в граммах необходимо к полученному результату прибавить возможный безвозвратный дефицит алкоголя, который обычно не превышает 5% всего принятого алкоголя.

Приложение 5

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭТАНОЛА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА СПИРТНЫХ НАПИТКОВ НА ГОЛОДНЫЙ ЖЕЛУДОК ЗДОРОВЫМИ ЛЮДЬМИ (по R. Baselt, 1995)

Прием, мг/кг	Время max концентрации, ч	Концентрация в		
		г%	мг%	г/л
0,5 мг/кг (35 мл/70 кг)	2	0,04	40	0,4
1,4 мг/кг (98 мл/70 кг)	1	0,12	120	1,2
2,0 мг/кг (140 мл/70 кг)	1	0,2	200	2,0

НОМОГРАММА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭТИЛОВОГО СПИРТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ (В ПРОМИЛЛЕ) ПО МАССЕ ТЕЛА ПОСТРАДАВШЕГО (КГ) И КОЛИЧЕСТВУ ВЫПИТОГО ЭТАНОЛА (Г) В ОДНОКРАТНЫЙ ПРИЕМ (по В. В. Афанасьеву и А. В. Афанасьеву, 2001)

		Масса больного, г																
		30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110
Количество выпитого этанола в однократный прием, г	10	0,5	0,4	0,35	0,31	0,29	0,26	0,23	0,21	0,2	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,13
	20	0,97	0,81	0,71	0,63	0,57	0,52	0,47	0,44	0,41	0,38	0,36	0,34	0,32	0,3	0,29	0,27	0,26
	30	1,44	1,22	1,07	0,95	0,86	0,78	0,71	0,66	0,61	0,57	0,54	0,5	0,48	0,45	0,43	0,41	0,39
	40	1,91	1,63	1,43	1,27	1,14	1,04	0,95	0,88	0,82	0,76	0,71	0,67	0,64	0,6	0,57	0,54	0,52
	50	2,38	2,04	1,79	1,57	1,42	1,3	1,19	1,1	1,02	0,95	0,89	0,84	0,79	0,75	0,71	0,68	0,65
	60	2,86	2,44	2,14	1,9	1,71	1,56	1,43	1,32	1,22	1,14	1,07	1	0,95	0,9	0,86	0,82	0,78
	70	3,33	2,85	2,5	2,22	2	1,82	1,67	1,54	1,43	1,33	1,25	1,18	1,1	1,05	1	0,95	0,9
	80	3,81	3,26	2,86	2,54	2,29	2,08	1,9	1,76	1,63	1,52	1,43	1,34	1,27	1,2	1,14	1,09	1,03
	90	4,29	3,67	3,21	2,87	2,57	2,34	2,14	1,98	1,84	1,71	1,6	1,51	1,43	1,35	1,29	1,22	1,17
	100	4,76	4,08	3,57	3,17	2,86	2,6	2,38	2,19	2,04	1,9	1,79	1,68	1,59	1,5	1,43	1,36	1,29
	110	5,23	4,48	3,93	3,49	3,14	2,86	2,62	2,42	2,24	2,09	1,96	1,85	1,75	1,64	1,57	1,5	1,43
	120	5,71	4,89	4,29	3,81	3,43	3,12	2,86	2,64	2,45	2,28	2,14	2,01	1,9	1,8	1,71	1,63	1,56
	130	6,19	5,31	4,64	4,13	3,71	3,38	3,09	2,86	2,65	2,47	2,32	2,18	2,06	1,95	1,86	1,77	1,69
	140	6,66	5,71	5	4,44	4	3,64	3,33	3,08	2,86	2,66	2,5	2,35	2,22	2,11	2	1,91	1,82
	150	7,14	6,12	5,36	4,76	4,29	3,9	3,57	3,29	3,06	2,86	2,68	2,52	3	2,26	2,14	2,04	1,95

Количество выпитого этанола в однократный прием, г	160	7,62	6,53	5,71	5,07	4,57	4,16	3,81	3,52	3,27	3,04	2,86	2,69	2,54	2,41	2,29	2,17	2,07				
	170	8,1	6,94	6,01	5,39	4,86	4,42	4,04	3,74	3,47	3,24	3,03	2,86	2,7	2,56	2,43	2,31	2,21				
	180	8,57	7,35	6,43	5,71	5,14	4,68	4,29	3,96	3,67	3,43	3,21	3,02	2,86	2,71	2,57	2,45	2,34				
	190	9,04	7,76	6,79	6,03	5,43	4,95	4,52	4,18	3,88	3,62	3,39	3,19	3,01	2,86	2,71	2,59	2,47				
	200	9,52	8,16	7,14	6,34	5,71	5,19	4,76	4,4	4,08	3,81	3,57	3,36	3,17	3,01	2,86	2,59	2,60				
	210	10	8,57	7,5	6,66	6	5,45	5	4,62	4,29	4	3,75	3,53	3,33	3,16	3	2,86	2,73				
	220	10,5	8,98	7,87	6,98	6,29	5,71	5,24	4,84	4,49	4,19	3,39	3,7	3,49	3,31	3,14	2,99	2,86				
	230	20	9,38	8,21	7,3	6,57	5,97	5,48	5,05	4,69	4,38	4,1	3,87	3,65	3,46	3,29	3,13	2,99				
	240		9,8	8,57	7,62	6,86	6,23	5,71	5,27	4,9	4,57	4,29	4,03	3,81	3,61	3,43	3,27	3,12				
	250			8,93	7,94	7,14	6,49	5,95	5,49	5,1	4,76	4,46	4,2	3,97	3,76	3,57	3,4	3,25				
	260				8,25	7,43	6,75	6,19	5,71	5,31	4,95	4,64	4,37	4,13	3,91	3,71	3,54	3,38				
	270					7,71	7,01	6,43	5,94	5,51	5,14	4,82	4,54	4,29	4,06	3,86	3,67	3,51				
	280						7,27	6,66	6,15	5,71	5,33	5	4,71	4,44	4,21	4	3,81	3,64				
	290							7,53	6,9	6,37	5,92	5,52	5,18	4,87	4,6	4,36	4,14	3,95	3,77			
	300								7,14	6,59	6,12	5,71	5,36	5,04	4,76	4,51	4,29	4,08	3,89			
	310									7,38	6,83	6,33	5,9	5,54	5,21	4,92	4,66	4,43	4,22	4,02		
	320										7,62	7,07	6,53	6,09	5,71	5,38	5,07	4,81	4,57	4,35	4,16	
	330											7,25	6,73	6,29	5,89	5,55	5,24	4,96	4,71	4,49	4,29	
	340												7,47	6,94	6,48	6,07	5,71	5,4	5,12	4,86	4,63	4,42
	350													7,14	6,66	6,25	5,88	5,55	5,26	5	4,76	4,55

Количество выпитого этанола в однократный прием, г	Масса больного, г																
	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110
360									7,35	6,86	6,43	6,05	5,71	5,41	5,14	4,9	4,68
370									7,55	7,04	6,61	6,22	5,87	5,56	5,29	5,03	4,81
380									7,76	7,24	6,79	6,39	6,03	5,71	5,43	5,17	4,94
390									7,96	7,43	6,96	6,55	6,19	5,86	5,57	5,31	5,06
400									8,16	7,62	7,14	6,72	6,35	6,01	5,71	5,42	5,19
410									8,37	7,81	7,32	6,89	6,51	6,17	5,86	5,58	5,32
420									8,57	8	7,5	7,05	6,66	6,32	6	5,71	5,45
430									8,76	8,19	7,68	7,23	6,83	6,47	6,14	5,85	5,58
440									8,98	8,38	7,86	7,39	6,98	6,62	6,29	5,99	5,71
450									9,18	8,57	8,04	7,56	7,14	6,77	6,43	6,12	5,84
460									9,39	8,76	8,21	7,73	7,3	6,92	6,57	6,26	5,97
470									9,59	8,95	8,39	7,9	7,46	7,07	6,71	6,39	6,1
480									9,8	9,14	8,57	8,07	7,62	7,22	6,86	6,53	6,23
490									10	9,33	8,75	8,24	7,77	7,37	7	6,66	6,36
500									10,2	9,52	8,93	8,4	7,94	7,52	7,14	6,8	6,49
шаг	0,48	0,4	0,36	0,32	0,28	0,26	0,24	0,22	0,21	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12

И И
КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ КРИТЕРИИ
АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ
СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ

При посмертной экспертизе алкогольной интоксикации может потребоваться установление количества алкоголя, принятого в виде спиртных напитков. Расчет производят по следующим формулам:

$$C = C_0 - \beta_t; \quad C_0 = A/P \cdot \gamma; \quad A = P \cdot \gamma \cdot (C + \beta_t),$$

где C — концентрация алкоголя в крови на определенный отрезок времени, C_0 — «условный максимум» содержания алкоголя в крови на момент окончания приема алкоголя, β_t — падение концентрации алкоголя в крови в единицу времени, выраженное в промилле (за один час — $[\%(>)]$; A — количество принятого алкоголя в граммах, P — масса тела в килограммах; γ — фактор распределения алкоголя в организме (фактор редукции)

В начале фазы элиминации $\beta_{\text{нп}}$ равно 0,10—0,13‰, при средней мышечной нагрузке — 0,15—0,18‰, при напряженной физической работе — 0,20‰ и выше; при травме черепа с потерей сознания оно может понизиться до 0,06—0,08‰.

Результаты подобных расчетов могут иметь определенное значение при экспертизе трупов лишь тогда, когда смерть наступила на стадии элиминации алкоголя. Большие трудности представляет установление интервала времени между приемом спиртных напитков и смертью. Если это обстоятельство не выяснено, то эксперт может судить лишь о степени опьянения в момент смерти на основании количественного содержания алкоголя в крови трупа. Установить количество спиртных напитков, принятых незадолго до смерти, нельзя. Для определения содержания алкоголя в организме в момент смерти можно использовать формулу $A = P \cdot \gamma \cdot C_t$, причем для более точного определения следует применить поправку на алкоголь, который не успел всосаться в кровяное русло и еще находится в желудке (A_A). Таким образом, $A = P \cdot \gamma \cdot C_t + A_A$, где A_A равно произведению количества содержимого желудка в граммах (a) на концентрацию в нем этилового спирта (b) деленному на 1000:

$$A = a \cdot b / 1000.$$

Кроме того, следует учесть и возможный дефицит алкоголя, который обычно не превышает 5‰ от всего принятого алкоголя.

Приложение 8

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЭТАНОЛА В ОРГАНИЗМЕ
ПОСЛЕ ПРИЕМА ЕГО СМЕРТЕЛЬНЫХ ДОЗ (ПОСЛЕ СМЕРТИ)
(по R. Baselt, 1995)

	Органы и ткани					
	кровь	голов- ной мозг	СМЖ	печень	почки	моча
Концентрация в 1/л или г/на 100 г ткани	0,74 (0,42-- 1,77)	0,44 (0,31-- 0,91)	0,58 (0,40-- 0,82)	0,45 (0,25-- 1,16)	0,48 (0,29-- 1,04)	0,62 (0,49-- 0,94)

Приложение 9

ПОЛУЧЕНИЕ СПИРТА РАЗЛИЧНОЙ КРЕПОСТИ ПРИ 15° С

		Желаемая крепость разведенного спирта (%)													
		30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	
К р е п о с т ь	30	167													
	40	335	144												
	45	505	290	127											
	50	675	436	256	114										
	р а з в о д н о г о	55	846	588	385	229	103								
		60	1017	731	514	345	208	95							
		65	1190	879	645	461	312	190	88						
		70	1363	1028	776	578	418	286	176	81					
		75	1536	1187	908	695	524	383	265	164	76				
		с п и р т а	80	1711	1329	1040	813	631	481	354	247	153	72		
85			1886	1480	1173	933	739	579	445	330	231	145	68		
90			2062	1633	1308	1053	848	679	537	415	311	219	138	66	
%			95	2341	1787	1444	1175	959	780	630	502	391	291	209	133

Приложение

Цифры стоящие в местах пересечения горизонтальных и вертикальных граф. показывают объемы воды при 15° С, которые следует прилить к 1000 объемам спирта имеющейся крепости при 15° С для получения желаемого разведения

Пример Для получения 50% спирта из имеющегося 80% 1000 объемов последнего следует смешать с 631 объемом воды

Приложение 10

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭТАНОЛА
С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ
(по В. В. Афанасьеву и соавт., 2002)

Препарат	Эффекты
Азалептин	Аддитивное действие, усиление седации, ретроградная амнезия
Альпрозолам	Аддитивное действие за счет снижения биотрансформации альпрозолама
Аминазин	Снижение клиренса до 33%, усиление седации, гипотензия, гипотермия, апноэ, экстрапирамидных нарушений и гепатотоксического действия этанола
Амитриптилин	Снижение клиренса до 44%, усиление седативного действия, нарушение операторской деятельности. При совместном назначении необходимо мониторингирование функции ССС
Аспирин	Потенцирование местнораздражающего и антиагрегантного действия
Азотиоприн	Усиление опьянения, постуральные реакции, ретроградная амнезия
Барбитураты	Увеличение токсичности на 50%. Резкое снижение широты терапевтического действия группы в целом. Усиление депримирующего действия, глубокая кома
Бензодиазепины	Аддитивное действие, ослабление ориентировочной реакции
Бромкриптин	Повышение чувствительности дофаминовых рецепторов к действию бромкриптина. Усиление тошноты, боли в животе
Бупропион	Снижение судорожного порога
Верапамил	Снижение элиминации этанола
Глибурид	Выраженная гипогликемия, «алкоголь-тетурамовые» реакции
Гризеофульвин	«Алкоголь-тетурамовые» реакции
Диазепам	Усиление абсорбции диазепама, снижение его клиренса на 50%, увеличение седации
Димедрол	Усиление депримирующего действия этанола, кома, судороги
Дисульфирам	Непереносимость этанола, развитие «алкоголь-тетурамовой» реакции
Доксициклин	Снижение противомикробной активности за счет усиления индукции в печени разрушающих тетрациклины ферментов
Ибупрофен	Снижение элиминации этанола (в среднем на 10%)
Инсулин	Усиление глубины и длительности гипогликемии
Изониазид	Снижение активности изониазида, увеличение числа «алкоголь-тетурамовых» реакции, повышение гепатотоксического действия как у быстрых, так и у медленных ацетиляторов

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Препарат	Эффекты
Кетоконазол	Выраженные «алкоголь-тетрааминовые» реакции
Кокаин	Усиление тахикардии и гипертензии, возбуждения
Кумарины	Усиление гипопротромбинемии, вызываемой кумаринами
Левамизол	Выраженные «алкоголь-тетрааминовые» реакции
Метотрексат	Усиление гепатотоксического действия метотрексата
Метронидазол	«Алкоголь-тетрааминовые» реакции
Метформин	Усиление лактатацидоза
Морфин, метадон	Увеличение концентрации этанола в плазме крови, в головном мозге, в печени
Нитроглицерин	Увеличение вазодилатации и гипотензии
Ноксипрон	Усиление дезориентации, увеличение концентрации этанола в плазме крови
Окситоцин	Снижение активности окситоцина за счет ингибирования его высвобождения клетками гипофиза
Оланзепин	Ортоstaticеская гипотензия
Омепразол	Взаимовлияния не выявлено
Оральные контрацептивы	Снижение элиминации этанола, увеличение длительности острой интоксикации им
Пароксетин	Взаимовлияния не выявлено
Парацетамол	Индукция микросомальных ферментов печени, усиление гепатотоксического действия
Пропранолол	Снижение абсорбции пропранолола, увеличение его элиминации, аритмия
Рапигидин	Незначительное увеличение концентрации этанола в крови
Соли лития	Увеличение концентрации лития в плазме крови
Сульфаметоксазол	«Алкоголь-тетрааминовая» реакция
Тетрациклины	Снижение эффективности тетрациклинов
Трамал	Резкое усиление седативного действия трамала, седация, кома
Толбутамид	Увеличение $T_{0,5}$ толбутамида, длительная гипогликемия
Толазолин	«Алкоголь-тетрааминовая» реакция
Фенелин	Увеличение $T_{0,5}$ антикоагулянтов
Флювоксамин	Погенширование нарушения когнитивных функций, амнезия
Фуразолидон	Развитие «алкоголь-тетрааминовой» реакции
Хлордиазепоксид	Увеличение седации за счет снижения биотрансформации элениума
Хлорзепид	Увеличение седативного действия
Церукал	Увеличение всасывания этанола, ускорение интоксикации им

Афанасьев В. В., Беликова В. Д. Острые отравления токсическими спиртами. Учебно-методическое пособие — СПб.: Медицинская академия последипломного образования, 1995 — 17 с

Бонитенко Ю. Ю., Ливанов Г.Л., Бонитенко Е.Ю., Калмансон М.Л. Острые отравления алкоголем и его суррогатами. Пособие для врачей — СПб.: Изд-во «Лань», 2000. — 112 с.

Бонитенко Ю. Ю., Ливанов Г.А., Бонитенко Е.Ю., Калмансон М.Л., Васильев С.А. Острые отравления алкоголем (патогенез, клиника, диагностика, лечение) — СПб.: ИИЦ «Балтика», 2003. - 48 с.

Бонитенко Е.Ю., Бабаханян Р.В., Бородавка В.К., Бушуев С.В., Гуляева Т.И., Шилов В.В. Отравления этиленгликолем и его эфирами. - СПб.: Изд-во НИИХ СПбГУ. - 119 с

Военно-полевая терапия: Учебник / Под ред. А. Е. Сосюки-на — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. — 384 с

Военная токсикология, радиология и медицинская защита: Учебник / Под ред. Н. В. Саватеева — Л.: Военно-медицинская академия, 1987 — 355 с.

Военная токсикология, радиология и медицинская защита: Учебник / Под ред. С. А. Куценко. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. - 528 с.

Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1989. — 432 с

Маркизова Н. Ф., Гребенюк А. Н., Ивницкий Ю. Ю. Токсикология спиртов: Учебное пособие. — СПб.: Изд-во «ЛАНЬ», 2001. — 120 с.

Фридман Л. С., Флеминг Н. Ф., Роберте Д. Х., Хайман С. Е. (ред) Наркология: Пер. с англ. — М., СПб/ «Издательство БИНОМ» - «Невский Диалект», 1998. - 318 с.

СОДЕРЖАНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
1. ВВЕДЕНИЕ	4
2. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПИРТОВ	5
2.1. Физико-химические свойства спиртов	5
2.2. Токсичность спиртов	8
2.3. Токсикокинетика спиртов	9
2.4. Биотрансформация спиртов	10
2.5. Токсикодинамика спиртов	14
3. ТОКСИКОЛОГИЯ ЭТИЛОВОГО СПИРТА	17
3.1. Физико-химические свойства этанола	17
3.2. Токсичность этанола	18
3.3. Особенности токсикокинетики этанола	18
3.4. Особенности биотрансформации этанола	24
3.5. Механизм токсического действия и патогенез интоксикации этанолом	27
3.5.1. Нейротоксическое действие этанола	27
3.5.2. Влияние этанола на сердечно-сосудистую систему	32
3.5.3. Влияние этанола на пищеварительную систему	33
3.6. Основные проявления острой интоксикации этанолом	35
3.7. Основные принципы лечения острых отравлений этанолом	39
4. ТОКСИКОЛОГИЯ МЕТИЛОВОГО СПИРТА (МЕТАНОЛА)	42
4.1. Физико-химические свойства метанола	42
4.2. Токсичность метанола	44
4.3. Особенности токсикокинетики метанола	45
4.4. Механизм токсического действия метанола	47
4.5. Основные проявления острой интоксикации метанолом	48
4.6. Основные принципы лечения острых отравлений метанолом	52
5. ТОКСИКОЛОГИЯ СРЕДНИХ СПИРТОВ ЖИРНОГО РЯДА: ПРОПИЛОВОГО, ИЗОПРОПИЛОВОГО, БУТИЛОВЫХ И АМИЛОВЫХ	56
5.1. Токсикологическая характеристика пропилового спирта (пропанола)	56
5.2. Токсикологическая характеристика изопропилового спирта (изопропанола)	58
5.3. Токсикологическая характеристика бутиловых спиртов (бутанолов)	60
5.4. Токсикологическая характеристика амиловых спиртов (пентанолов)	63
6. ТОКСИКОЛОГИЯ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ И ЕГО ЭФИРОВ	65
6.1. Физико-химические свойства этиленгликоля и его эфиров	65
6.2. Токсичность этиленгликоля	67
6.3. Особенности токсикокинетики этиленгликоля и его эфиров	67
6.4. Особенности биотрансформации этиленгликоля и его эфиров	69
6.5. Механизмы токсического действия этиленгликоля и его эфиров	71
6.6. Основные проявления острой интоксикации этиленгликолем и его эфирами	74
6.7. Основные принципы лечения острых отравлений этиленгликолем и его эфирами	77

7. ТОКСИКОЛОГИЯ ТЕТРАГИДРОФУРФУРИЛОВОГО СПИРТА	80
8. ОСНОВЫ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ СПИРТАМИ	82
9. ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ОТРАВЛЕНИЙ СПИРТАМИ	91
10. НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ СПИРТАМИ	94
II. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97

ПРИЛОЖЕНИЯ	
Приложение 1	99
Приложение 2	99
Приложение 3	101
Приложение 4	101
Приложение 5	101
Приложение 6	102
Приложение 7	105
Приложение 8	106
Приложение 9	106
Приложение 10	107

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	109
------------------------------------	-----

Нина Федоровна Маркизова

старший преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты
ВМедА им С М Кирова кандидат медицинских наук, доцент

Александр Николаевич Гребенюк

заместитель начальника кафедры военной токсикологии и медицинской защиты
ВМедА им С М Кирова доктор медицинских наук, профессор

Вадим Александрович Башарин

преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты
ВМедА им С М Кирова кандидат медицинских наук

Евгений Юрьевич Бонитенко

врач анестезиолог-реаниматолог Всероссийского центра
экстренной и радиационной медицины МЧС РФ кандидат медицинских наук

СПИРТЫ

Серия «**ТОКСИКОЛОГИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**»

Лицензия ИД № 01081 от 28 02 2000
ООО «Издательство ФОЛИАНТ»

ООО «Издательство ФОЛИАНТ»
190020, Санкт-Петербург, Нарвский пр , 18, оф 501
тел /факс (812) 325-39-86, 186-72-36
e-mail foliant@peterlink.ru
[http //www foliant com ru](http://www.foliant.com.ru)

Подписано в печать 30 03 2004
Формат 60x88 1/8 Печ л 7
Гарнитура Таймс Печать офсетная
т - х 2000 экз Заказ № 179