Министерство образования Российской Федерации

Пензенский Государственный Университет

Медицинский Институт

Кафедра Токсикологии

Зав. кафедрой д.м.н., -------------------

Доклад

на тему:

«Отравление метанолом и этиленгликолем»

Выполнила: студентка V курса ----------

Проверил: к.м.н., доцент -------------

Пенза

2008

# **План**

1. Метанол

* Патофизиология
* Клинические признаки
* Лечение

2. Этиленгликоль

* Клинические признаки
* Лечение

Литература

**1. МЕТАНОЛ**

Метанол (метиловый, или древесный, спирт) получают при перегонке древесины или путем синтеза; он используется как важный растворитель в обрабатывающей промышленности. Кроме того, он является компонентом антифризов, растворителем красок, жидким топливом (в том числе коммунального назначения) и служит добавкой к бензину. Случайное отравление возможно при подмене метанолом этилового спирта в контрабандных алкогольных напитках.

**Патофизиология**

Метанол метаболизируется в печени алкогольдегидрогеназой до формальдегида и (в считанные минуты) до муравьиной кислоты. Накопление муравьиной кислоты в крови сочетается с появлением таких клинических симптомов, как анорексия, светобоязнь и гиперпноэ и может коррелировать с уменьшением содержания двуокиси углерода в крови и тяжелым метаболическим ацидозом. Муравьиная кислота почти полностью обусловливает анионный интервал при отравлении метанолом, тогда как на долю лактата, бутирата и ацетата приходится всего 2—3 % этого интервала. Метаболизм формиата у приматов обусловлен фолатзависимой ферментной системой. По данным Noker и соавт., инфузия фолата (2 мг/кг) у мартышек снижает накопление формиата, происходящего из метанола, и компенсирует метаболический ацидоз. Для этого фолиевая кислота должна вводиться до, во время и в течение 18 часов после вливания метанола. 4-Метилпиразол (4-МП) в чистом виде или в сочетании с этанолом также бывает, полезен при отравлении метанолом. 4-МП ингибирует алкогольдегидрогеназу и приводит к зависимому от дозы ингибированию удаления метанола из плазмы. У людей пиразол (особенно в сочетании с метанолом) вызывает потерю массы тела и интоксикацию клеток печени. До сих пор токсичность 4-МП для приматов не доказана; в клинике препарат не применялся. Если бы можно было использовать его вместе с этанолом, то потребовалась бы меньшая доза последнего, причем 4-МП действует примерно в течение суток.

Концентрация формиата в жидкой части стекловидного тела глаза значительно выше, чем в крови, поэтому влияние формиата на ферменты, необходимые для промежуточного метаболизма самого зрительного нерва, может привести к структурным изменениям глаза. У мартышек вливание формиата приводило к отеку диска зрительного нерва даже при поддержании нормального системного рН.

Хотя в большинстве случаев отравление метанолом связано с его преднамеренным или случайным проглатыванием, не меньшую опасность представляет и его проникновение в организм через кожу или дыхательные пути. Случайная ингаляция метанола описана при его использовании в качестве растворителя для внутренней стороны ветровых стекол в автомобиле.

Токсичная доза метанола вариабельна. Наименьшая летальная доза, по имеющимся данным, составляет 15 мл; в то же время есть сообщения о потреблении таких высоких доз, как 500 мл, без какой-либо интоксикации. Как правило, доза в 30 мл считается летальной для взрослых. Интоксикация зависит от наличия дефицита фолата, одновременного потребления этилового спирта и суммарной дозы абсорбированного метанола. Объем распределения метанола составляет 0,64 л/кг. Как было показано в эксперименте на животных, на его легочную экскрецию приходится 14—75 % метаболизма, а на почечную — от 3 до 10 %. Небольшие количества выделяются также с потом. Тем не менее, респираторный тракт не считается основным путем экскреции метанола у человека, а форсированный диурез лишь незначительно увеличивает его клиренс.

**Клинические признаки**

Основные симптомы интоксикации метанолом таковы: 1) нарушения зрения; 2) угнетение ЦНС; 3) боль в животе, тошнота и рвота; 4) метаболический ацидоз (табл. 1). Существенная особенность — латентный период длительностью 8—72 часов (от момента потребления до возникновения симптомов интоксикации). Развитие симптомов коррелирует с появлением метаболического ацидоза. Жалобы на зрение типа светобоязни, размытости или нечеткости предметов, а также "снежной бури" перед глазами в симптоматических случаях отравления метанолом присутствуют практически всегда. Зрачки часто расширены и слабо реагируют на свет или вовсе не реагируют. При появлении зрительных расстройств наблюдается гиперемия диска зрительного нерва. В течение нескольких часов может развиться отек соска зрительного нерва, который неотличим от отека, обусловленного ростом внутричерепного давления. Микроскопические данные включают отек слоя нервных волокон сетчатки и переполнение кровью ее вен. Возможны быстрое развитие атрофии зрительного нерва и появление слепоты.

Таблица 1. Клинические признаки интоксикации метанолом

* Латентный период 8—72 часов
* Угнетение ЦНС
* Тяжелый метаболический ацидоз
* Затуманенность зрения
* Боль в животе

Метанол, как и любой спирт, может вызвать спутанность сознания, сонливость и притупление чувствительности. Не исключены генерализованные эпилептические судороги и быстрое впадение в кому. Хотя отек головного мозга описан как классический признак отравления метанолом, он обнаруживается лишь у 10 % пациентов при аутопсии (по данным анализа 323 случаев Bennett и соавт.).

Частые симптомы: тошнота, рвота и сильная боль в животе, — по-видимому, обусловлены острым панкреатитом. В исследовании Bennett и соавт. у 80% отравившихся метанолом лиц вскрытие показало геморрагический панкреатит.

При метаноловом отравлении может наблюдаться нулевой уровень бикарбоната в плазме. Метаболический ацидоз с большим анионным интервалом и осмотический (осмоляльный) интервал являются ключевыми лабораторными показателями при ранней диагностике. Ацидоз при отравлении метанолом напоминает молочно-кислый ацидоз, при котором для поддержания артериального рН и уровня двуокиси углерода в разумных пределах иногда требуются большие количества бикарбоната.

Нормальная осмоляльность сыворотки составляет 280— 295 мОсм. Измеренная осмоляльность (по понижению точки замерзания), превышающая расчетную более чем на 10 мОсм, называется осмотическим интервалом. Осмотический интервал говорит о присутствии в сыворотке осмотически активных веществ, например этилового спирта, метанола, изопропилового спирта, глицерола или маннитола, содержание которых определяется осмометром, но не учитывается при расчете осмоляльности. Присутствие такого вещества существенно влияет на осмоляльность только в случае относительно высокой его концентрации в крови и низкой молекулярной массы. Даже в присутствии этанола можно определить осмоляльную разницу, обусловленную другими веществами, добавив в приведенное выше уравнение долю этанола, а именно ЭтОН(мг/100 мл)]/4,6. Непрямая дифференциация спиртов возможна при определении осмотического интервала и (или) метаболического ацидоза. При лабораторном тестировании спирты не дают перекрестных реакций, поэтому каждый из них может качественно и количественно определяться отдельно от других.

**Лечение**

Лечение при отравлении метанолом заключается в следующем:

1) общих поддерживающих мероприятиях;

2) коррекции метаболического ацидоза;

3) предупреждение превращения метанола в муравьиную кислоту;

4) удаление из организма метанола и формиата.

Для удаления любого вещества, еще присутствующего в желудке, рекомендуется его промывание. Адекватная вентиляция необходима для обеспечения максимальной легочной экскреции. Следует поддерживать нормальный диурез, но форсировать его не обязательно. Перегрузка организма жидкостями может стимулировать отек головного мозга. При его развитии можно назначить маннитол, глицерол или кортикостероиды, хотя их эффективность при отравлении метанолом не доказана.

При метаболическом ацидозе вводится бикарбонат и осуществляется мониторинг артериального рН и сывороточного уровня бикарбоната. Часто требуются его высокие дозы. Начальная доза составляет обычно 1 мЭкв/кг.

При малейшем подозрении на отравление метанолом (наличие ацидоза с большим анионным интервалом, а также осмотического интервала) показан этанол. Первым появляется осмотический интервал; анионный интервал определяется позднее. Лечение начинают сразу же по установлении диагноза. И этанол, и метанол служат субстратами для фермента алкогольдегидрогеназы, но сродство к нему этанола в 9 раз выше, чем у метанола, поэтому метаболизируется преимущественно этанол, что предупреждает превращение метанола в муравьиную кислоту. Начальная нагрузочная доза этанола в 0,6 г/кг (при объеме распределения в 0,6 л/кг) обеспечивает его концентрацию в крови примерно в 100 мг/дл, которая может поддерживаться инфузией (66 мг/кг в час для непьющих и 154 мг/кг — для хронических алкоголиков). Один миллилитр абсолютного этанола равен 790 мг. Обычно считается, что больной с уровнем метанола выше 50 мг/дл требует гемодиализа. Гемодиализ удаляет из организма, как метанол, так и муравьиную кислоту. Перитонеальный диализ не столь эффективен и используется лишь в случае недоступности гемодиализа. Эффективность гемодиализа через сорбент при удалении метанола не доказана. Gonda и соавт. рекомендуют проведение гемодиализа в следующих случаях: 1) если уровень метанола в крови превышает 50 мг/дл; 2) если проглочено более 30 мл метанола; 3) при упорном ацидозе; 4) при ухудшении зрения или функции ЦНС.

Во время гемодиализа дозу этанола следует увеличить, поскольку он при этом тоже выводится. Для обеспечения его уровня в крови 100 мг/дл требуется поддерживающая доза примерно в 100 мг/кг в час. При диализе необходима поддерживающая инфузия этанола со скоростью около 240 мг/кг в час. Для внутривенной инфузии обычно применяется 10—50 % раствор этанола. Во время таких инфузий, как и при гемодиализе, осуществляется контроль концентрации этанола в крови, которая должна поддерживаться на уровне примерно в 100 мг/дл.

**2. ЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ**

Этиленгликоль является алифатическим двухатомным спиртом с неразветвленной цепью. Эта бесцветная жидкость, не имеющая запаха, входит в состав различных коммерческих продуктов, таких как детергенты, краски, фармакологические препараты, лаки, антифриз и смазочно-охлаждающие жидкости.

Этиленгликоль метаболизируется главным образом в печени и почках, а его токсичность обусловлена, прежде всего, накоплением токсических промежуточных метаболитов — гликолевого альдегида, гликолата и глиоксилата. Эти соединения содержат карбонильные группы, ингибируюшие окислительное фосфорилирование, синтез белка и активность ферментов с сульфгидрильной группой. Отличительным признаком отравления этиленгликолем служит наличие тяжелого метаболического ацидоза, обусловленного накоплением альдегида, гликолата и лактата. Образование глицина также сопровождается потреблением бикарбоната и способствует ацидозу. Кроме того, оксалат кальция осаждается в почках, головном мозге, печени, кровеносных сосудах и перикарде, приводя к разрушению их тканей.

Этиленгликоль превращается в гликолевый альдегид алкогольдегидрогеназой. Во время этой реакции образование большого количества восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (NADH) может привести к молочно-кислому ацидозу, если отношение NADH/NAD изменится. Для превращения токсичного гликолата в безвредный глицин необходим кофактор пиридоксальфосфат. Если весь доступный пиридоксальфосфат исчерпан, интоксикация усиливается из-за увеличения доли гликолата, превратившегося не в глицин, а в глиоксилат и оксалат.

Объем распределения этиленгликоля составляет 0,83 л/кг, а период полураспада в плазме — примерно 3 часа. Однако у токсичных метаболитов этот период может достигать 12 часов. Введение этанола увеличивает период полураспада одного из метаболитов приблизительно до 17 часов.

**Клинические признаки**

Летальная доза этиленгликоля составляет примерно 2 мл/кг (или около 100 мл) для взрослого. Основные симптомы отравления этиленгликолем связаны с метаболическими аномалиями, поражением ЦНС, а также нарушением работы сердца, легких и почек.

ЦНС-симптомы обычно появляются через 1 — 12 часов после перорального приема этиленгликоля, что коррелирует с пиком образования гликолевого альдегида. Могут наблюдаться атаксия, нистагм, офтальмоплегия, отек соска зрительного нерва и атрофия диска, миоклонус, очаговые или генерализованные конвульсии, галлюцинации, ступор и кома. Поясничная пункция позволяет обнаружить повышение давления СМЖ и уровня белка, а также плеоцитоз полиморфно-ядерных лейкоцитов. Культуры СМЖ стерильны. При вскрытии в белом и сером веществе головного мозга, в кровеносных сосудах и хороидном сплетении могут обнаруживаться отложения оксалата кальция. Наблюдаются общий отек мозга и широко распространенные петехии.

Развитие ЦНС-симптомов обычно сопровождается метаболическим ацидозом с большим анионным интервалом. Присутствует и осмотический интервал.

Осаждение кальция в форме его оксалата может вызвать развитие гипокальциемии, иногда достаточно тяжелой, способной индуцировать тетанию. Сообщалось также о миналгии и повышении уровня креатинфосфокиназы. Тошнота, рвота и боли в животе отмечаются у многих пациентов. В течение 24—72 часов после потребления этиленгликоля могут развиться пневмония, отек легких и молниеносная сердечная недостаточность.

В те же сроки возможно возникновение почечной недостаточности. Как альдегидные метаболиты этиленгликоля, так и щавелевая кислота оказывают прямое отравляющее действие на почки. Широко распространено внутриканальцевое отложение кристаллов оксалата.

Патогномоничным для диагностики является наличие в моче кристаллов оксалата кальция с двойным лучепреломлением и, возможно, гиппурата, но не исключено и их отсутствие (особенно на ранней стадии) даже при тяжелой интоксикации. При анализе мочи обычно находят микроскопическую гематурию, протеинурию и клетки почечного эпителия. Возможно последующее развитие гиперазотемии и анурии.

Диагностика интоксикации этиленгликолем основывается, прежде всего, на выявлении клинических симптомов, а также метаболического ацидоза со значительным анионным интервалом и осмотическим интервалом, поскольку сывороточный уровень этиленгликоля и щавелевой кислоты определить трудно. Лечение необходимо начать как можно быстрее. Кроме того, похоже, что корреляция между сывороточным уровнем этиленгликоля и клиническим состоянием пациента слабая. Как и в случае метанола, первым устанавливается осмотический интервал и лишь затем — анионный.

К специфическим аспектам лабораторных исследований относится определение данных, важных для оценки осмотического интервала и метаболического ацидоза с большим анионным интервалом, а именно сывороточного уровня глюкозы, ацетона, спирта, азота мочевины, креатинина, салицилата и электролитов, а также осмоляльности и газового состава артериальной крови. При дифференциальной диагностике необходимо исключить отравление метанолом и паральдегидом, а также алкогольный кетоацидоз. Там, где это, возможно, проводятся специфические токсикологические исследования, включающие измерение уровня метанола и этиленгликоля. Кроме того, определяется уровень кальция, магния и креатинфосфокиназы.

**Лечение**

Лечение должно быть начато сразу же после постановки предварительного диагноза на основании определения любого осмотического интервала (более 10 мОсм/кг) и большого анионного интервала. Отсрочка в лечении до получения результатов токсикологических исследований чревата серьезным или даже необратимым ухудшением состояния пациента.

Для удаления любого еще не всосавшегося продукта из пищеварительного тракта можно назначить промывание желудка. Активированный уголь также уменьшает желудочно-кишечное всасывание на 50 %.

Метаболический ацидоз корректируют путем введения бикарбоната натрия при постоянном контроле рН и уровня бикарбоната. Гипокальциемию компенсируют глюконатом кальция. Одновременно можно вводить и соли магния. Назначают тиамин и пиридоксин — кофакторы, необходимые для детоксикации этиленгликоля.

Для увеличения почечного клиренса этиленгликоля и щавелевой кислоты поддерживают адекватное мочеотделение. Можно давать петлевые диуретики, такие как фуросемид или маннитол. Однако введение жидкостей должно тщательно контролироваться во избежание отека легких.

Необходимо внутривенное введение этанола, который конкурирует за алкогольдегидрогеназу и способен ингибировать метаболизм этиленгликоля до токсичных производных. Этанол следует дать как можно скорее, поскольку период полураспада этиленгликоля составляет всего лишь около 3 часов. Для достижения уровня 100 мг/дл требуется ударная доза в 600 мг/кг абсолютного этанола, а для сохранения этого уровня — поддерживающая доза в 100 мл/кг в час.

Сразу же после завершения диагностики показан гемодиализ, предупреждающий почечную недостаточность. Он позволяет отдиализировать и этиленгликоль, и промежуточные альдегидные продукты его метаболизма. Во время гемодиализа необходимо вливание этанола в дозе примерно 240 мл/кг в час для поддержания его адекватного уровня в крови. Кроме того, диализ улучшает показатели функции почек, ЦНС, сердца и легких, а также облегчает тяжелый метаболический ацидоз.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Неотложная медицинская помощь: Пер. с англ./Под ред. Дж.Э. Тинтиналли, Р. Л. Кроума, Э. Руиза. — М.: Медицина, 2001.
2. Внутренние болезни Елисеев, 1999 год