

УДК 615.9:615.099

DOI: 10.22141/2224-0586.1.80.2017.94446:

Недашківський С.М.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Отруєння метанолом: діагностика, патофізіологія, клінічні прояви, інтенсивна терапія. Сучасні підходи

Резюме. У статті наведено дані щодо причин отруєння метанолом, основні патофізіологічні зміни, що зумовлюють клінічні прояви отруєння, розглянуто сучасні підходи щодо надання інтенсивної терапії при тяжких станах.

Ключові слова: отруєння метанолом; клініка; діагностика; інтенсивна терапія; антидотна терапія

Вступ

З кожним роком ми стаємо свідками гострих отруєнь, подекуди масових, причинами яких є вживання психотропних і наркотичних речовин, алкоголю та його сурогатів, отруйних грибів тощо. Не виключенням стало й отруєння метанолом. Цей спирт широко використовується у світі як розчинник, базова хімічна сполука для синтезу інших речовин, як паливо тощо. Метанол часто зустрічається в ряді побутових виробів, включаючи лаки, тосол, антифриз та ін. У світі щодня використовують близько 225 мільйонів літрів метанолу.

Подібні органолептичні властивості метилового й етилового спиртів є причиною того, що постраждали в момент отруєння найчастіше не знають, що вони вживають не винний, а метиловий спирт. Нерідко такі отруєння стають груповими. Являючи собою відносно малотоксичну речовину, метанол небезпечний тим, що у процесі його метаболізму утворюються проміжні продукти, що є набагато більш токсичними і небезпечними. Вони спроможні зумовити токсичний амавроз (іноді необоротний), інвалідизацію і, часто, смерть постраждалих. Небезпека цих отруєнь полягає і в тому, що внаслідок латентного періоду особи, які вжили метанол, звертаються за медичною допомогою запізно, коли видалити отруту, що з'єдналася з рецепторами й органами-мішенями, проблематично.

Епідеміологія

За даними Держпродспоживслужби, станом на 18 жовтня 2016 року в Україні зареєстровано 142 випадки отруєнь фальсифікованим алкоголем, із них 64 завершилися летально.

Так, у Дніпропетровській області від 18.10.2016 зареєстровано один летальний випадок від отруєння фальсифікованим алкоголем у мешканця с. Катюшине Томаківського району, який перебував на стаціонарному лікуванні з 07.10.2016 з діагнозом «токсична коагулопатія». Загальна кількість отруєнь сурогатами алкоголю по Дніпропетровській області (с. Катюшине Томаківського району) становить 8 осіб, із них померло 2 особи.

Водночас у Миколаївській області від 18 жовтня 2016 року зареєстровано новий випадок отруєння сурогатами алкоголю у мешканця м. Миколаєва, який госпіталізований до реанімаційного відділення міської лікарні швидкої допомоги. Таким чином, загальна кількість постраждалих (м. Миколаїв) від отруєнь фальсифікованим алкоголем становить 6 осіб, із них померло 5 осіб. За результатами судмедекспертизи у 5 померлих виявлено в крові метанол.

У той самий час у Харківській області від 18 жовтня 2016 року загальна кількість випадків отруєнь фальсифікованим алкоголем становить 96 осіб, із них померли 49 осіб. За даними судово-медичної експертизи в Харківській області, метиловий спирт виявлено у 37 померлих.

У Запорізькій, Донецькій, Луганській, Житомирській областях нових випадків отруєнь сурогатами алкоголю не зареєстровано (отруїлися 32 особи, із них померли 8).

Таким чином, кількість постраждалих по кожній області наступна: у Запорізькій області (Вільнянський район) отруїлися 18 осіб, дослідження на метиловий спирт негативні; у Житомирській області (м. Бердичів) отруїлися 3 особи, з них померла одна особа; у Донецькій області (м. Лиман) отруїлися 9 осіб, із них 5 померли; у Луганській області (м. Рубіжне) отруїлися та померли 2 особи.

Згідно з результатами судмедекспертизи, у 43 померлих виявлено в крові метанол (Харківська область — 37, Миколаївська область — 5, Житомирська — 1).

Отже, метанол став причиною летального кінця майже у третини померлих від отруєнь фальсифікованим алкоголем.

За даними відділення гострих отруєнь Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, за попередні 10 років зареєстровано 41 випадок отруєння метанолом, у 9 випадках був летальний кінець (21,95 %). Слід відмітити, що в окремі роки отруєння метанолом по відділенню взагалі не реєструвалося. Але ці дані не віддзеркалюють справжньої картини. У цю кількість потерпілих не включені померлі на дому чи на місці випадку, які не доставлялися до лікарні. У поточному році за звітним за 9 місяців 2016 р. зареєстровано 4 випадки отруєння метанолом без смертельних наслідків.

Згідно з даними Bureau for Chemical Substances/Бюро з визначення хімічних речовин (м. Лодзь, Польща, 2015 р.), з 2000 по 2013 р. від отруєння метанолом померло 326 осіб. Типовим постраждалим вважався чоловік близько 50 років з існуючими проблемами стосовно алкоголю.

Час від часу реєструються масові отруєння метанолом, які подекуди можна розцінити як епідемію хімічної травми. Так, у червні 2015 р. більше як 90 осіб померло у Mumbai (регіон Індії), у період від 14—26.04.2015 р. зареєстровано 23 смертельних випадки у Нігерії, у Стамбулі (Туреччина) у 2015 р. також зареєстровано 23 смертельних випадки. Цей перелік можна було би продовжувати і надалі.

Причинами досить значимої кількості отруєнь є фальсифікація алкоголю (основна причина), помилковий прийом рідин, що містять метанол, замість етанолу, випадкове (з необережності) вживання рідин, що містять метанол, з немаркованої тари (замість води тощо).

Токсичні дози

Хоча інтоксикація метанолом може відбуватися при певних умовах інгаляційним, або дуже рідко — перкутанним шляхом, все ж у більше як 99 % постраждалих відмічається ентеральний шлях отруєння. Токсична доза метанолу варіює залежно від індивідуальних особливостей організму і ефективності надання невідкладної допомоги. Концентрації в кро-

ві метанолу вище 50 мг/100 мл пов'язані з тяжкою інтоксикацією; концентрації вище 150—200 мг/100 мл потенційно життєнебезпечні, якщо потерпілому не проводиться інтенсивна терапія [4, 7].

В осіб, які вжили метанол, може бути різко виражена індивідуальна чутливість до цього спирту. Наприклад, при вивченні групових отруєнь, коли всі постраждалі прийняли приблизно однакову кількість метанолу, поряд з тяжкими і смертельними випадками майже завжди доводиться спостерігати осіб, у яких не було ніяких, навіть суб'єктивних, проявів отруєння. Більшість авторів вважають, що токсичною дозою є 7—8 мл, а потенційно смертельною — 30—100 мл. Внаслідок різної індивідуальної чутливості до метанолу траплялися смертельні отруєння і при прийомі 5 мл (у дорослих), у той же час при дозі 250—500 мл іноді спостерігаються лише легкі отруєння [1]. За даними Р.В. Бережного (1977) [1], найбільша кількість смертельних отруєнь відбувалася після прийому 100 мл метилового спирту і більше, доза у 30 мл була найменшою, яка призвела до летального кінця. В одному випадку смерть настала після прийому 1200 мл чистого метанолу.

Токсикокінетика/токсикодинаміка метанолу

Потрапляючи до організму, метанол швидко потрапляє у кров. За даними І.В. Маркової, В.В. Афанасьєва (1999) [3], резорбція метилового спирту відбувається протягом однієї години. При низьких концентраціях метанолу у плазмі процес елімінації підкорюється законам кінетики першого порядку (зниження концентрації спирту зворотно пропорційно часу), при високих концентраціях метилового спирту процес підкоряється законам кінетики нульового порядку (зниження концентрації не залежить від часу і становить 8,5 мг/дл • год). Це пояснює різні періоди напіввиведення метанолу, тривалість яких залежить від кількості вжитого спирту. Період напіввиведення метилового спирту, або $T_{0,5}$, прийнятого у низьких дозах, становить від 14 до 27 год і збільшується до 30 год при значних вжитих дозах. Якщо проводиться лікування етанолом, то цей період зростає до 35 год.

Метаболізм метанолу в основному відбувається у печінці — 95 %, 4—5 % виводиться легенями у незмінному виді і близько 1 % — із сечею через нирки.

Перетворення метанолу являє собою типову реакцію летального синтезу або реакцію токсифікації, коли речовина, що потрапила до організму, набагато менш токсичніша, ніж продукти її метаболізму. Ключову роль в цьому відіграють ферменти алкогольдегідрогеназа і альдегіддегідрогеназа. Особливу роль у метаболізмі метилового спирту відіграють коферменти і вітаміни; серед них найбільш досліджені взаємодія фолієвої кислоти і продуктів деградації метанолу. Встановлено, що фолат розглядається у ролі найважливішого кофактора, що сприяє різним

типам окислення з чіткою видовою резистентністю до токсичної дії спиртів [3].

Метанол окислюється в організмі значно повільніше етилового спирту. Наприклад, в експериментах на щурах було встановлено, що метанол окислюється зі швидкістю 25 мг/кг/год, у той час як етанол — 175 мг/кг/год [1]. Найбільшу окислювальну здатність мають гепатоцити; практично не окислюється метиловий спирт у мозку. Уповільнений процес окислення метанолу в організмі має значення в механізмі його токсичної дії. Продукти окислення — формальдегід і мурашина кислота — дуже токсичні, і тривала присутність їх в організмі підсилює інтоксикацію. Звідси зрозуміла небезпека повторних прийомів метилового спирту.

Первинним продуктом окислення метанолу є формальдегід — високотоксичний продукт, що частково зв'язується з білками, а частково окислюється до мурашиної кислоти. Суттєву роль у клініці отруєння відіграють форміати (до форміатів відносять аніон мурашиної кислоти HCOO^- , а також солі та/або ефіри мурашиної кислоти). Окислення формальдегіду до мурашиної кислоти перебігає швидко, у той час як дана кислота окислюється дуже повільно. У зв'язку з цим багато авторів не могли виявити формальдегід в організмі постраждалого, а мурашина кислота легко визначалася як в крові, так і в сечі. Поряд з мурашиною кислотою утворюються й інші органічні кислоти, наприклад молочна і глюкуронова. Внаслідок накопичення цих кислот рН плазми знижується (іноді досягаючи 7,2–6,9), що стає причиною тяжкого ацидозу. Тяжкість отруєння знаходиться у прямій залежності від ступеня вираженості ацидозу. Метиловий спирт може спричинити дію на гем гемоглобін, знижуючи його функціональну активність, а також на клітинні ферменти, блокуючи тим самим окислювальні процеси в організмі. Внаслідок цього розвивається тканинна гіпоксія і відбувається типове для цього отруєння ураження сітківки та зорового нерва. Такі ураження ґрунтуються на порушенні фосфорильюючих процесів у системі цитохромоксидази (цитохром типу аа3). У підсумку порушується енергоутворення, а як наслідок, порушується масоперенос речовин через аксолему, що супроводжується демієлінізацією і наступною атрофією зорового нерва [3].

У крові метиловий спирт виявляється вже через 1 годину після отруєння і в незміненому вигляді циркулює протягом 3–4 днів. Близько 20 % прийнятої кількості виділяється з сечею у вигляді мурашиної кислоти, яку можна виявити до 5–6-го дня.

Клінічні прояви

Умовно отруєння за своїм перебігом можна поділити на три стадії: *наркотичну*, *ацидотичну* і стадію *ураження центральної нервової системи* (включаючи зорові розлади). Ступінь вираженості стадій варіює залежно від дози отрути і чутливості організму.

Після прийому метилового спирту постраждали перебувають у стані ейфорії, яка не відрізняється такою глибиною й вираженістю, як при отруєнні етиловим спиртом. Ефект сп'яніння, як правило, незначний. Постраждалі часто не відзначають ні збудження, ні піднесеного настрою, проте нерідко скаржаться на сильне запаморочення з незначною ейфорією, порушення ходи. Іноді спостерігається повна відсутність ейфорії. Сп'яніння нерідко змінюється сном, і настає прихований період, який триває від декількох хвилин до 3–4 днів. Досвід Р.В. Бережного (1977) [1], свідчить, що прихований період у 90 % випадків має тривалість від 1–3 до 24 год і лише в 10 % випадків триває понад 24 год, але не більше 48 год. Після завершення прихованого періоду проявляються загальні і очні симптоми отруєння.

Перебіг отруєння прийнято ділити на три форми: *легку*, *середньої тяжкості* (офтальмотоксичну) і *тяжку* (генералізовану). При легкій формі отруєння постраждалі скаржаться на загальну слабкість, нудоту, виснажливе і тривале блювання, запаморочення, головний біль, іноді сильні болі в животі. Ця симптоматика реалізується внаслідок подразнення метанолом слизової оболонки шлунка [4]. Відсутність проявів з боку шлунково-кишкового тракту не виключає тяжкої інтоксикації. Зазвичай розвивається панкреатит, при якому реєструється збільшення концентрації сироваткової амілази [6]. В одній із серій спостережень він відмічений у 2/3 випадків [15]. На розтині може бути виявлений геморагічний панкреатит. Підвищення печінкових амінотрансфераз зазвичай незначне і минує.

У деяких випадках потерпілі впадають у глибокий і тривалий (наркотичний) сон, після якого нерідко відзначається лише легке нездужання з наступним швидким одужанням. В інших випадках дуже довго тримаються загальне нездужання, головний біль і біль у животі. Навіть при легких формах отруєння постраждалі скаржаться на порушення зору у вигляді туману, сітки перед очима, зниження гостроти зору.

Описані випадки, коли загальні симптоми отруєння майже не проявляються, і такі особи звертаються безпосередньо до окуліста зі скаргами на болі в очах, мерехтіння, зниження гостроти зору, що переходить в сліпоту. Середній термін перебування в лікувальному закладі осіб з легкою формою отруєння — 5–6 днів. **Офтальмотоксична форма** отруєння починається також, як і легка. Постраждалі скаржаться на нездужання, головний біль, болі в животі тощо. Через 1–2 дні настає різке зниження зору або повна сліпота. При огляді пацієнта звертає на себе увагу розширення зіниць зі значним послабленням фотореакції. При офтальмологічному обстеженні відзначаються гіперемія сосків зорового нерва, розпливчастість меж сосків. У наступні дні тимчасове поліпшення зору чергується зі значним погіршенням, аж до повної сліпоти з атрофією зорового нерва. Сту-

пінь ураження зору зазвичай нерівномірний: при повній сліпоті на одне око зір другим оком може залишатися в межах 0,1 і навіть 1,0. Приблизно у 12 % усіх потерпілих з офтальмотоксичною формою відбувається з часом повне відновлення зору. **Генералізована форма** отруєння характеризується бурхливим і швидким розвитком симптомів. Після прихованого періоду з'являється різкий ціаноз, порушується дихання (типу Куссмауля). Порушення дихання може ускладнитися набряком легень або респіраторним дистрес-синдромом. Також реєструються серйозні порушення з боку серцевої діяльності (тахікардія, гіпотензія). Брадикардія, поєднана з аритмією, екстрасистолією, розглядається як несприятливий прогностичний симптом. У деяких випадках відзначається різке збудження постраждалих: вони стогнуть, зриваються з ліжок, голосно звать на допомогу, скаржаться на сильні болі в нижній частині тулуба і живота.

Притомність поступово змінюється глибокою комою. У цей період при явищах паралічу дихання може настати смерть. Максимум смертей припадає на перші три доби з моменту прийому метанолу (92 %); при цьому на першу добу припадає 21,7 % летальних випадків.

Прогностичними критеріями тяжкого отруєння метанолом з можливими необоротними наслідками вважається: а) інтервал між прийомом всередину і початком лікування більше ніж 10 год; б) рівень форміату в крові близько 0,5 г/л (11,1 ммоль/л) [11, 12].

При клінічному обстеженні вже на найбільш ранніх стадіях визначається різкий ацидоз, який, однак, може розвинути і пізніше, на 2–3-й день. Реакція сечі різко кисла, виявляється незначна кількість білка. Ураження нирок (гострий токсичний нефрозонефрит) є найбільш грізним і частим ускладненням при тривалому перебігу отруєння. Нерідко розвивається гострий токсичний міокардит з болями в ділянці серця, глухістю тонів, систолічним шумом. Пульс стає аритмічним, до 100–120 ударів за 1 хвилину. На електрокардіограмі виявляються ознаки гіпоксії міокарда, атріовентрикулярна блокада, порушення внутрішньошлуночкової провідності. Показове згущення крові: збільшуються показники гемоглобіну та еритроцитів, гематокрит, з'являється лейкоцитоз з токсичною зернистістю. У міру одужання гемограма наближається до норми. Цукор крові не підвищується. Трансамінази крові мають зазвичай нормальну активність.

Якщо потерпілий переживає гострий період, через 7–10 днів розвивається тяжке ураження сітківки і зорових нервів із різким зниженням гостроти зору і сліпотою. Іноді виникає токсична енцефалопатія з безсонням, страхом за своє здоров'я, занепокоєнням. За кілька годин до смерті зазвичай розвивається гострий розлад периферичного кровообігу, що пояснюється порушенням центральної регуляції тону судин.

Дослідники A.G. Eglan, R.L. Douglas (1999) [7] наводять прогноз залежно від кількості метанолу у крові (табл. 1).

Таблиця 1

У мг/100 мл	Ефекти
0–20	Зазвичай безсимптомний перебіг
20–50	Потребує лікування
150+	Потенційно смертельно небезпечні, якщо не лікувати

Рівень у 20 мг/100 мл розглядається як небезпечний.

Лікувальні заходи спрямовані на швидке видалення отрути з організму, боротьбу з ацидозом, попередження запальних і автоімунних процесів.

Обстеження

1. Загальний аналіз крові (може виявити анемію).
2. Загальний аналіз сечі (допоможе визначити відсутність або наявність порушень водного обміну, у тому числі дегідратацію).
3. Кров на групову та Rh-приналежність (необхідна при катетеризації центральних вен для визначення центрального венозного тиску (ЦВТ), проведення гемодіалізу).
4. Визначення глюкози крові (може визначити гіпоглікемію).
5. Загальний білок (визначатиме вихідний нутритивний стан пацієнта).
6. Трансамінази, білірубін (можуть бути підвищені).
7. Сечовина, креатинін (оцінюється вихідний стан).
8. α -амілаза крові (підвищена при супутньому панкреатиті, панкреанекрозі).
9. Осмолярність плазми (часто реєструється збільшення осмолярного проміжку).
10. Електроліти плазми (часто реєструється збільшення аніонного проміжку).
11. Часте визначення кислотно-основного стану, газів крові.
12. При можливості — токсикологічна верифікація отрути у біосередовищах постраждалого.

При необхідності додатково проводять:

1. Р₀-графію органів грудної порожнини.
2. Електрокардіографію.
3. Ультразвукове дослідження.
4. Комп'ютерну томографію.

Виражений ацидоз (часто рН менше 7,3) у поєднанні з болями у животі, токсичним амаврозом є патогномонічною ознакою отруєння метанолом.

До характерних ознак також відноситься збільшення аніонного (АП) та осмолярного проміжків (ОП). Ці порушення розраховуються наступним чином: $АП = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$.

Нормальні значення АП не перевищують 16 мекв/л і в середньому становлять 8–12 мекв/л.

Визначення ОП:

- 1) $2Na^+$ + загальний азот + глюкоза;

2) визначається осмолярність плазми на криоосмометрі;

3) від результату осмолярності, отриманого на криоосмометрі, віднімають розраховану осмолярність (результат дії № 1). Отриманий результат буде визначати ОП.

Наприклад, якщо вирахована на криоосмометрі осмолярність становить 330 мосм/л, а вирахована осмолярність 291 мосм/л, то, відповідно, ОП буде дорівнювати $330 - 291 = 39$ мосм/л. Фізіологічне значення ОП не повинно перевищувати 10 мосм/л.

Диференційну діагностику слід проводити:

- з отруєнням етиленгліколем;
- отруєнням ізопропіловим спиртом;
- діабетичним кетоацидозом;
- енцефалітом;
- менінгітом;
- панкреатитом;
- гіперосмолярною гіперглікемічною комою;
- гіпоглікемічним станом.

Лікування

При госпіталізації пацієнт має бути оглянутий на предмет необхідності проведення реанімаційних заходів. Якщо потреба в цьому відсутня, зусилля спрямовуються на стабілізацію стану постраждалого та на деконтамінацію отрути, що не всмокталася.

При ентеральному шляху отруєння існує необхідність у промиванні шлунка. Але ця процедура може мати обмеження. Вона відтермінується при нестабільних показниках гемодинаміки (проводиться після стабілізації), а також відкладається при непритомному стані постраждалого. При такій ситуації промиванню шлунка передують інкубації трахеї. При промиванні шлунка ефект залежить від проміжку часу, що минув від початку прийому токсичної речовини. Якщо з моменту отруєння минула 1 година, то за рахунок промивання шлунка можна видалити до 50 % вжитого токсиканту, якщо минуло 2 години, то можлива кількість видаленого токсиканту скорочується до 40 %. У подальшому, із збільшенням часу від прийому токсичної субстанції до деконтамінації шлунково-кишкового тракту, ефект від застосування цієї процедури прогресивно зменшується [9].

Промивання шлунка у хворих з ентеральним шляхом отруєння (як і при отруєнні метанолом) здійснюється товстим зондом, попередньо змащеним лубрикантом (зазвичай це стерильна вазелінова олія). Пацієнт укладається на лівий бік, головний кінець ліжка опускається на $\approx 10^\circ$, за відсутності протипоказань ротоглотка потерпілого обробляється спреєм 10% лідокаїну.

Після введення зонда перша порція шлункового вмісту зливається в окремий посуд для подальшого токсикологічного дослідження. Надалі здійснюється промивання до чистих промивних вод. Слід пам'ятати, що одноразова порція води, що вливається в зонд, розраховується за правилом: 5 мл води на 1 кг маси тіла (наприклад, маса тіла

хворого 70 кг — вливається 350 мл, 80 кг — 400 мл відповідно). Різниця між кількістю влитої води на промивання і видаленої води через зонд не повинна перевищувати 10–15 %. Запах алкоголю при промиванні з шлункового вмісту підтвердить правильність проведення даної процедури. Після завершення промивання перед видаленням зонда у шлунок вливається суміш розведеного у воді активованого вугілля в дозі 1 г/кг маси тіла хворого. Для стимуляції очищення кишечника від отрути можна у зонд ввести сорбіт у дозі 1 г/кг маси тіла, після чого зонд видаляють. При непритомному стані пацієнта, перебуванні його на штучній вентиляції легень або при самостійному диханні через ендотрахеальну трубку слід ввести назогастральний зонд для контролю за шлунковим вмістом. Після 6 год із моменту вживання метанолу процедура промивання шлунка вважається неефективною.

Якщо пацієнт з підозрою на пероральний прийом метанолу залишається безсимптомним, йому все одно проводиться промивання шлунка та вводиться в зонд активоване вугілля. Визначається сироватковий рівень метанолу і газовий склад артеріальної крові.

Суттєвою допомогою при отруєнні метанолом є інфузійна терапія. З цією метою використовуються переважно кристалоїди (збалансовані сольові розчини, розчини 5% глюкози). Беручи до уваги значний метаболічний ацидоз, слід використовувати розчин Рінгера лактату, розчини гідрокарбонату натрію (під строгим контролем кислотно-основного стану). У випадку гіповолемії, після попередньої інфузії кристалоїдних розчинів, слід розглянути доцільність використання гідроксіетилкрохмалів. Інфузійну терапію слід проводити під контролем погодинного діурезу, який при достатньому об'ємі циркулюючої крові і нирковому кровотоці не повинен бути нижче за 1 мл/кг/год. Зниження діурезу свідчить про порушення функції нирок або гіповолемію.

При поєднанні високого ЦВТ, низького артеріального тиску і олігурії необхідно повторно оцінити аніонний і осмотичний проміжки, а також вирішити питання щодо проведення гемодіалізу.

При терапії подібних станів препаратами ізотропної дії переваги надаються допміну (рекомендовані дози — 5–10 мкг/кг/хв) [3]. Збільшення гематокриту при стабільному рівні АП і ОП свідчить про гемоконцентрацію і вимагає продовження інфузійної терапії.

При підозрі, а краще — при верифікації отруєння метанолом необхідно розпочати лікування андотом метанолу етанолом. Суть антидотної дії етанолу полягає у зв'язуванні дегідрогеназ, що призводить до різкого зниження метаболізму метанолу. У результаті набагато повільніше утворюються продукти токсифікації метилового спирту (формальдегід, мурашина кислота, форміати) і, відповідно, значно зменшується їх вплив на організм постраждалого.

Для повної блокади утворення токсичних метаболітів слід підтримувати рівень етанолу у крові на

рівні 100–150 мг/100 мл. Середні дози, необхідні для забезпечення його концентрації, за рекомендаціями A.G. Eglund, R.L. Douglas (1999) [7] становлять: завантажувальна доза етанолу — 0,6–0,8 г/кг внутрішньовенно (в/в) або перорально; підтримуюча доза — від 0,8 до 1,4 г/кг/год. Слід пам'ятати, що висока концентрація етанолу, що вводиться в/в, може спричинити подразнюючий ефект на ендотелій веннозної стінки. Отже, при в/в призначенні у периферійну вену концентрація етанолу у розчині 5% глюкози не повинна перевищувати 5%; при в/в інфузії у центральну вену — 10%. У випадку призначення етанолу всередину допустима його концентрація становить 30%. Пероральний прийом можливий за умов відсутності у постраждалого нудоти і блювання. Тривалість антидотної терапії у визначених дозах за відсутності проведення екстракорпоральної детоксикації (гемодіаліз) — 4 доби з моменту отруєння метанолом. Рівень етанолу при цьому не повинен бути нижче за 100 мг/100 мл. Припинення антидотної терапії етанолом виправдано після досягнення сироваткового рівня метанолу менш ніж 20 мг/100 мл. Проведення гемодіалізу збільшує реальний кліренс у 40–50 разів. Дослідження показали [7], що прогноз отруєння не настільки пов'язаний із рівнем метанолу у плазмі крові, а більше корелює з концентрацією його набагато токсичніших метаболітів (формальдегід, мурашина кислота) і пов'язаним з ними ацидозом.

У протоколах з лікування гострих отруєнь за 2009 р. [2] автори наводять дещо іншу схему лікування етанолом для парентерального застосування.

Етанол 10% розчин (100 мл абсолютного етанолу + 900 мл 5% водяного розчину глюкози):

— *навантажувальна доза* (для дорослих): 600–800 мг/кг; 6,0–8,0 мл/кг 10% розчину етанолу;

— *підтримуюча доза* (для дорослих): 110 мг/кг/год для звичайної людини; 154 мг/кг/год — для хронічних алкоголіків; 66 мг/кг/год — для непитущих людей. Рівень алкоголю у крові необхідно підтримувати на рівні 1–1,5‰. Тривалість лікування етанолом — 4–5 днів.

Альтернативою призначення етилового спирту як препарату, що блокує дію алкогольдегідрогенази, є 4-метилпірозол, відомий також під назвами Fomepizol (фомепізол) та Antizol (антизол). Препарат від початку 2000-х років використовується у США та країнах Європейського Союзу при отруєннях етиленгліколем і метанолом.

Блокуючи алкогольдегідрогеназу, у разі отруєння метиловим спиртом він запобігає утворенню метаболітів метанолу. Як антидот найбільш ефективний, коли призначається раніше, перш ніж у значній кількості утворяться метаболіти. Беручи до уваги ефективність інгібування алкогольдегідрогенази фомепізолом, прогноз у першу чергу залежить від часу отруєння до початку терапії, а також кількості токсичних метаболітів, що утворилися. Фомепізол схвалений у США для лікування отруєнь етиленгліколем в 1997 році; у 2000 році був доданий до схеми лікування при отруєннях метанолом.

Головним доказом ефективності фомепізолу в лікуванні даних отруєнь є результати серії досліджень, а також його успішне клінічне використання при спалаху масових отруєнь метанолом у Норвегії [10].

На даний час фомепізол витіснив етанол як антидот вибору у більшості установ у Сполучених Штатах. Досвід його використання показав, що немає ніяких протипоказань до застосування фомепізолу, крім як у випадку попередньої алергічної реакції, про які не повідомляється. Щодо інтеракції даного препарату з іншими медикаментами, то є повідомлення про його взаємодію з етиловим спиртом. Тому при проведенні антидотної терапії необхідно надавати перевагу одному з цих антидотів.

Режим дозування Fomepizol/Antizol наступний: 15 мг/кг кожні 12 год до того часу, поки концентрація метанолу не зменшиться нижче 20 мг/100 мл, а рН буде наближатися до нормальних величин. Вводиться в/в повільно протягом 30 хв. Терапія фомепізолом не виключає проведення гемодіалізу, під час якого препарат вводиться у зазначеній дозі кожні 4 год [5].

В Україні препарат не зареєстрований.

На початку використання поточна вартість фомепізолу становила приблизно 800 доларів за 1,5 г, або від 373 до 533 доларів за 1 дозу (на 2016 р. — 50 доларів). У метадослідженнях пацієнти з отруєнням етиленгліколем отримали в середньому 3,5 дози (діапазон від 1 до 7), а з отруєнням метанолом — в середньому 4 дози (діапазон від 1 до 10).

Американська академія клінічної токсикології оприлюднила практичні рекомендації для лікування отруєння етиленгліколем і метанолом. Ці рекомендації закликають, щоб фомепізол використовувався як препарат першої лінії при лікуванні отруєнь як етиленгліколем, так і метанолом. Наголошується, що етанол також може бути ефективно використаний у разі недоступності фомепізолу [5].

З інших препаратів, призначення яких має патогенетичне обґрунтування, слід виділити фолієву кислоту. Мурашина кислота катаболізується до вуглекислого газу і води внаслідок взаємодії з ферментом тетрафолатсинтетазою, у синтезі якого бере участь фолієва кислота. Початковий режим внутрішньовенного введення в дозі 1 мг на 1 кілограм маси тіла (до 50 мг) фолієвої кислоти (препарат лейковорин, активована форма фолієвої кислоти) кожні 4 год, що, як правило, має позитивні наслідки.

Екстракорпоральні методи детоксикації

Форсований діурез малоефективний, у той же час при процедурі гемодіалізу метанол та продукти його деградації (формальдегід, мурашина кислота) добре видаляється (кліренс 100–200 мл/хв) [13]. Гемоперфузія з точки зору виведення метанолу і форміату набагато гірша [16]. Хоча перитонеальний діаліз і підвищує кліренс метанолу, гемодіаліз приблизно у 8 разів більш ефективний [14].

Показання до проведення діалізу (4)

1. У багатьох дослідженнях показаннями вважається піковий рівень метанолу вище 50 мг/100 мл [8], однак ця величина іншими авторами розглядається як суперечлива. У той же час процедура гемодіалізу скорочує термін проведення етанолової терапії і пов'язаного з нею інтенсивного догляду за постраждалими.

2. Метаболічний ацидоз коригують повільно за допомогою бікарбонатної терапії. При високих рівнях формиату (наприклад, більше як 20 мг/100 мл) також рекомендовано проведення гемодіалізу.

3. Будь-яке прогресуюче погіршення зору.

4. Ниркова недостатність.

Від діалізу можна відмовитися за умови досягнення рівня метанолу нижче від 25 мг/100 мл. Слід пам'ятати, що етанол також діалізується, тому під час гемодіалізу його підтримуючу дозу слід збільшувати.

Хворим, у анамнезі яких є інформація щодо тривалого прийому алкоголю, призначають сульфат магнію. Тривалий прийом етанолу знижує рівень Mg^{2+} у плазмі крові, що супроводжується ризиком розвитку аритмій і порушенням когнітивних функцій.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Бережной Р.В. Судебно-медицинская экспертиза отравлений техническими жидкостями. — М.: Медицина, 1977. — С. 20-29.

2. Власик Л.І., Волошина Н.О., Георгіяц М.А., Гребняк І.П., Думенко Т.М., Кокишарьова Н.В., Колесніков А.М., Морозов А.М., Мохорт М.А., Недашківський С.М., Пастернак Г.І., Проданчук М.Г., Савін І.В., Серединська Н.М., Степаненко А.В., Трахтенберг І.М., Федоренко О.Ю., Черний В.І., Шейман Б.С. Протоколи надання медичної допомоги при гострих отруєннях. Протокол № 25 «Отруєння метанолом» // *Современные проблемы токсикологии.* — 2009. — 3—4(109). — 83.

3. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбулькин Э.К., Неженцев М.В. Клиническая токсикология детей и подростков. — СПб.: Интермедика, 1998. — С. 92-105.

4. Эленхорн М.Д. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. — М.: Медицина, 2003. — Т. 2. — С. 186-189.

5. Barceloux D.G. et al. Methanol Guidelines — AACT/EAPCCCT American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning // *Journal of Toxicology — Clinical Toxicology.* — 2002. — 40(4). — P. 415-446.

6. Bennett J.L., Gary F.H., Mitchell G.L. et al. Acute methyl alcohol poisoning: a review based on experiences in an outbreak of 323 cases // *Medicine.* — 1953. — 32. — P. 431-463.

7. Eglund A.G., Douglas R.L. Methanol Poisoning. Online Library, 1999. — 236. — P. 1-8.

8. Gonda A., Gault H., Churchill D. et al. Hemodialysis for methanol intoxication // *Am. J. Med.* — 1978. — 64. — P. 749-758.

9. Greene S., Harris C., Singer J. Gastrointestinal decontamination of the poisoned patient // *Pediatr Emerg. Care.* — 2008 Mar. — 24(3). — P. 176-86.

10. Jeffrey B. Fomepizole for Ethylene Glycol and Methanol Poisoning // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — 360. — P. 2216-2223.

11. Keller K., Pearigen P.D., Olsen K.R. Severe methanol poisoning and chemical burn after submersion in furniture stripping solution // *Vet. Hum. Toxicol.* — 1991. — 33. — 266.

12. Mahieu P., Hassoun A., Lanverys R. Predictors of methanol intoxication with unfavourable outcome // *Hum. Toxicol.* — 1989. — 8. — P. 135-137.

13. McCoy H.G., Cipolle R.J., Ehlers S.M. et al. Severe methanol poisoning: application of a pharmacokinetic model for ethanol therapy and hemodialysis // *Am. J. Med.* — 1979. — 67. — P. 804-807.

14. Settler J.G., Singh R., Brackett N.C. et al. Studies on the dialysis of methanol // *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organ.* — 1967. — 13. — P. 179-182.

15. Swarts J.L., Millman R.P., Billi J.E. et al. Epidemic methanol poisoning: clinical and biochemical analysis of a recent episode // *Medicine.* — 1981. — 60. — P. 373-382.

16. Whalen J.E., Richards C.J., Ambre J. Inadequate removal of methanol and formate using the sorgent based regeneration hemodialysis delivery system // *Clin. Nephrol.* — 1979. — 11. — P. 318-321.

Отримано 05.12.2016 ■

Недашківський С.М.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

S.M. Nedashkivskiy

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**Отравление метанолом:
диагностика, патофизиология, клинические
проявления, интенсивная терапия.
Современные подходы**

**Methanol poisoning:
diagnosis, pathophysiology, clinical
manifestations, intensive therapy.
Modern approaches**

Резюме. В статье представлены данные о причинах отравления метанолом, основные патофизиологические изменения, которые обуславливают клинические проявления отравления, рассмотрены современные подходы к оказанию интенсивной терапии при тяжелых состояниях.

Ключевые слова: отравление метанолом; клиника; диагностика; интенсивная терапия; антидотная терапия

Abstract. The article presents data on the causes of methanol poisoning, presents the main pathophysiological changes that cause the clinical manifestations of poisoning, considers new approaches to the provision of intensive care in critical conditions.

Keywords: methanol poisoning; clinical picture; diagnosis; intensive care; antidote therapy