

УДК 616-099-036.11:613.81

КУРСОВ С.В., МИХНЕВИЧ К.Г., КРИВОБОК В.И.

Харьковский национальный медицинский университет

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ЭТАНОЛОМ

Алкогольные отравления в течение многих лет занимают ведущее место среди бытовых отравлений в нашей стране по абсолютному числу летальных исходов: более 60 % всех смертельных отравлений обусловлено этой патологией. Около 98 % летальных исходов наступает до оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе, и лишь 1–2 % больных погибают в медицинских учреждениях. По данным лаборатории медицинской демографии г. Москвы (1991–1995 гг.), 35 % трудоспособных мужчин, умерших внезапно, находились в состоянии алкогольного опьянения, из них в 38 % случаев непосредственной причиной смерти признано острое отравление этиловым спиртом.

Среди госпитализированных около 90 % составляют больные хроническим алкоголизмом. Подавляющее большинство случайных отравлений (16–20 % всех отравлений) происходит на фоне алкогольного опьянения. Длительный и неумеренный прием алкоголя ведет к развитию хронического алкоголизма. Профилактикой и лечением хронического алкоголизма занимаются психиатры, поскольку основным проявлением этого заболевания служат расстройства психики.

1. Физико-химические свойства

Этанол, этиловый, или винный, спирт, — бесцветная, летучая, воспламеняющаяся жидкость с молекулярной массой 46 Дальтон ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) и плотностью 0,79 г/см³. Малая диссоциация и очень слабая поляризация небольших молекул этанола обуславливают его необычайную способность смешиваться с водой в любых количествах (растворимость этанола в воде при 20–25 °С практически равна бесконечности), легко растворяется в липоидных растворителях и жирах (коэффициент распределения этанола между жирами и водой при 25 °С равен 0,035). Указанные свойства позволяют этанолу быстро распространяться во всех водных секторах организма, легко проникать через биологические мембраны.

2. Единицы концентрации этанола

Аптекарский спирт (95°) содержит 92,5 % чистого этанола. Естественные спиртные напитки, образующиеся в процессе брожения углеводов, как и искусственные напитки, изготовленные из винного спирта с добавлением сахара и различных эссенций, содержат разную пропорцию чистого спирта, выражающуюся в объемах на 100 мл (об.%). Объемные

проценты называют градусами. Показатель градусов этилового алкоголя того или иного напитка, умноженный на 0,79 (плотность спирта), отражает концентрацию этанола в граммах на 100 мл этого напитка. Так, в 100 мл 40° водки находится 31,6 г чистого спирта, в 500 мл 5° пива — 19,75 г чистого этанола и т.д. Концентрацию этанола в биологических жидкостях обычно выражают в г/л или промилле (‰).

3. Кинетика этанола

В организме человека содержится небольшое количество этанола, образующегося при промежуточном метаболизме или брожении в кишечнике, концентрация которого в крови не превышает 0,003 г/л. При дигестивном пути поступления 20 % этанола всасывается в желудке, а 80 % — в тонкой кишке. Резорбция этанола из желудочно-кишечного тракта происходит очень быстро. Через 15 минут при пустом желудке всасывается половина принятой дозы. Пищевые массы в желудке затрудняют всасывание алкоголя вследствие его адсорбции. При повторных приемах скорость резорбции увеличивается. У лиц с заболеваниями желудка (гастрит, язвенная болезнь при отсутствии стеноза привратника) скорость всасывания этанола также возрастает.

Являясь жирорастворимым веществом, этанол легко проникает в организм через кожу. Описаны смертельные отравления у новорожденных и детей от вдыхания этанола при накладывании компрессов, укутываний с использованием спиртовых экстрактов растений.

Наибольшая концентрация этанола определяется в крови в течение первого часа после его приема, затем она увеличивается в спинномозговой жидкости, где сохраняется в течение нескольких часов. В дальнейшем кривые содержания этанола в крови и ликворе изменяются параллельно. Отношение концентрации этанола в трупной венозной крови и его концентрации в сером и белом веществе головного мозга (ГМ) людей, погибших от острой алкогольной интоксикации или от травм, полученных в состоянии опьянения, равняется в среднем соответственно 1,11 и 1,21. Наивысшая концентрация этанола определяется в коре ГМ, аммоновом роге, хвостом ядра и коре мозжечка. Меньшая часть (в нисходящем порядке) обнаруживается в других органах — легких, селезенке, почках. Концентрацию этанола в ткани печени определить трудно, поскольку в этом органе происходит его активное биологическое преобразование.

Распределение этанола в тканях и биологических жидкостях организма в большой мере зависит от массы воды в органе. Удельное содержание этанола вследствие его высокой гидрофильности всегда прямо пропорционально количеству воды и обратно пропорционально количеству жировой ткани в органе. Этанол хорошо проникает через плацентарный барьер и распространяется во все водные среды плода. Вследствие того, что удельное содержание воды в организме плода значительно больше такового у матери токсическое действие спирта на него проявляется сильнее.

Наибольшее количество поступившего в организм этанола метаболизируется (90–95 %), 2–4 % выводится почками и 3–7 % удаляется с выдыхаемым воздухом. Рост мочеотделения и гипервентиляция существенно не ускоряют выведение этанола из организма.

Биотрансформация 98 % этанола осуществляется микросомами печени. Преобразование этанола в печени происходит в среднем со скоростью 9 ммоль/час на 1 г ткани. (Для сравнения: скорость окисления этанола в ГМ не превышает 60 ммоль/час на 1 г ткани.) Метаболизм осуществляется в основном тремя путями. Первый путь связан с действием алкогольдегидрогеназы (АлДГ) и ацетальдегиддегидрогеназы (АльДГ). По нему осуществляется окисление 80–90 % экзогенного этанола. Второй — НАДФ·Н-зависимый путь окисления — происходит при участии микросомальной системы, включающей флавопротеид, цитохром P450 и фосфатидилхолин. Система локализована в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов и обеспечивает превращение 10–25 % поступившего в организм этанола. В условиях хронического приема этанола активность второго пути окисления может повышаться на 70 %. Третий путь окисления этанола до ацетальдегида происходит с участием каталазы и перекиси водорода, по нему метаболизируется до 5 % спирта.

Алкогольдегидрогеназа относится к классу оксидоредуктаз, катализирующих окисление спиртов и восстановление альдегидов в присутствии кофакторов — НАД окисленного и НАД восстановленного. Физиологическая роль АлДГ состоит в восстановлении эндогенных альдегидов, а не в окислении этанола, который является субстратом ее воздействия наряду с другими алифатическими и ароматическими спиртами, жирными кислотами, стероидами, витамином А, каротином.

Под действием АлДГ этанол преобразуется в ацетальдегид, одновременно с превращением НАД⁺ в НАД·Н. Затем под воздействием фермента ацетальдегиддегидрогеназы ацетальдегид в митохондриях преобразуется в ацетат, который поступает в цикл Кребса и окисляется до углекислого газа и воды. Кофактором АльДГ является НАД·Н. Образование восстановленного НАД в процессе окисления этанола обуславливает важную роль токсического эффекта спирта, так как конкурентно нарушает метаболизм основных физиологических энергетических субстратов.

АлДГ печени человека образует множественные формы благодаря ассоциации 8 различных типов субъединиц в активные димерные молекулы и кодируется 5 структурными генами. Считается, что высокая чувствительность многих представителей монголоидной расы к действию этанола связана с быстрым подъемом уровня ацетальдегида вследствие высокой активности атипичной АлДГ.

Ингибируют АлДГ салицилаты, тестостерон, наркан, налоксон, метилпиразол. Ингибиторы АлДГ могут применяться в качестве антидотов при отравлении метанолом, этиленгликолем, пропиловым, изобутиловым и изоамиловым спиртами, так как их превращение в организме будет происходить по НАДФ·Н-зависимому пути с замедлением темпа продукции токсичных альдегидов и увеличением времени для эвакуации ксенобиотиков из организма.

Первичным продуктом окисления этанола при участии АлДГ является ацетальдегид. Превращение этанола в ацетальдегид является типичным примером летального синтеза, так как токсичность последнего соединения превышает токсичность этанола в 30 раз. Ацетальдегиддегидрогеназа — фермент, ответственный за утилизацию уксусного альдегида с образованием уксусной кислоты. АльДГ печени человека имеет 2 изоферментные формы — E₁ и E₂. Ацетальдегид является предположительным субстратом для изоформы E₁, а пропиловый альдегид — для изоформы E₂. Обе формы фермента ингибируются дисульфирамом (тетраурамом). Инактивацию АльДГ и накопление уксусного альдегида в организме вызывают также пропранолол (анаприлин, обзидан), антидепрессанты — ингибиторы моноаминоксидазы.

3.1. Влияние медикаментов на метаболизм этанола

Вызывающие сенсбилизацию к этанолу препараты дисульфирам, цианамид кальция, пирроксан, метронидазол применяются при лечении хронического алкоголизма. Сенсбилизацию к этанолу вызывают также производные сульфомочевины, цефалоспориновые антибиотики, коприн, структурные аналоги паргилина, фуразолидон и другие нитрофураны. При приеме β-лактамовых антибиотиков, содержащих N-метилтетразолтиометильную группу (цефазолин, цефамезин, кефзол и др.) и приеме спиртных напитков или при проведении парентерального питания с применением этанола имеется высокий риск развития дисульфирамоподобной реакции. Тяжесть проявления дисульфирам-алкогольной реакции напрямую зависит от повышения концентрации ацетальдегида в крови. Основные проявления: возбуждение, страх, гиперемия кожи, одышка, тахикардия. Введение аскорбиновой кислоты ослабляет симптоматику дисульфирам-алкогольной реакции, однако уровень ацетальдегида в крови остается прежним. Действие аскорбиновой кислоты объясняется восстановлением дыхательной цепи митохондрий, вследствие чего растет

концентрация окисленных эквивалентов никотинамидных ферментов. Эффект снятия дисульфидной реакции достигается также при введении тиамин за счет образования из ацетальдегида ацетилкоэнзима А. Индивидуальные и расовые различия в чувствительности к этанолу связаны не только с полиморфизмом АлДГ, но и с особенностями изоферментов АльДГ. Непереносимость алкоголя, наблюдаемая у 50 % представителей монголоидной расы, обусловлена дефектом митохондриальной АльДГ печени, неспособной активно метаболизировать ацетальдегид.

4. Токсикодинамика этанола

Согласно шкале G. Honge и S. Gleason, составленной для возможных летальных доз ксенобиотиков у человека при их пероральном приеме (хотя в полном смысле этанол и не является ксенобиотиком, поскольку постоянно имеется в организме в низких концентрациях), этанол относится к химическим соединениям умеренной токсичности. Возможная летальная доза может составить 0,5–5 г/кг массы. При кратковременном потреблении и отсутствии толерантности смертельная доза для взрослого равняется примерно 300–400 г чистого этанола, при наличии толерантности — до 800 г (5,0–13,0 г/кг).

Наркотический эффект этанола зависит от его концентрации в крови, от степени толерантности, от скорости резорбции и от фазы интоксикации. Чем выше скорость нарастания концентрации этанола в крови, тем сильнее наркотическое действие при идентичных концентрациях в плазме у одного и того же пациента. В фазе резорбции наркотический эффект выше, чем в фазе элиминации при идентичном содержании этанола в крови.

Употребление 20–50 г чистого этанола определяет концентрацию его в крови в пределах 0,1–1,0 ‰ (или г/л) и приводит к легкой эйфории. После приема 40–100 мл чистого этанола (1,0–2,0 ‰) проявляется стадия опьянения. После употребления 80–200 мл чистого этанола (2,0–3,0 ‰) наступает наркотическая стадия. Прием 160–300 мл чистого этанола и более высоких доз (от 3–5 до 12 ‰) приводит к развитию глубокой комы с арефлексией, апноэ и полной утратой болевой чувствительности — асфиктическая стадия.

Действие этанола на тканевое дыхание ГМ связано с его влиянием на соединения, являющиеся источником энергии для функциональной активности нервных клеток. Прием больших доз этанола вызывает снижение активности ферментов цикла Кребса, вызывая значительное снижение утилизации глюкозы в ГМ и повышение ее концентрации в тканях этого органа. Наблюдается увеличение соотношения молочной кислоты к пировиноградной. Потребление глюкозы уменьшается, несмотря на одновременное увеличение мозгового кровотока. Нарушение окислительных процессов в митохондриях ГМ — одна из ранних реакций на острое токсическое действие этанола, при котором также нарушается переаминирование аминокислот в ГМ.

4.1. Влияние этанола на нейромедиаторные системы головного мозга

Возбуждающее действие этанола на ЦНС в ответ на прием его малых доз сопряжено с повышением концентрации в ГМ глутаминовой и аспарагиновой аминокислот. Повышение дозы приводит к снижению их содержания в мозге, что особенно проявляется при терминальных состояниях, связанных с отравлением алкоголем. Тимоаналептическое действие (улучшение настроения, эйфория) объясняется увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера для катехоламинов, который в норме является для них труднопроходимым. Снижение функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) у человека возникает еще до появления клинических признаков опьянения. Одновременное введение этанола и адреналина (или норадrenalина) облегчает переход последнего через ГЭБ, создавая кратковременный антидепрессивный эффект. Эйфория при приеме этанола связана также со стимуляцией выработки в ЦНС β-эндорфина и энкефалинов и ускорением их метаболизма.

Концентрация тормозных медиаторов возрастает в мозговой ткани через 1 час после приема этанола. В первую очередь резко повышается содержание γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), количество которой в ГМ изменяется дозозависимо, по мере нарастания в плазме крови и ликворе концентрации этанола. В асфиктической стадии алкогольной интоксикации содержание ГАМК в ГМ особенно велико. Увеличение концентрации ГАМК в ЦНС в стадии легкого опьянения под влиянием этанола может рассматриваться как ответная реакция, направленная на снижение возбудимости ЦНС, обусловленной выбросом возбуждающих аминокислот и действием катехоламинов. В больших дозах этанол блокирует освобождение возбуждающих аминокислот и имитирует функцию тормозных ГАМКергических нейронов.

Ацетат — «большой» метаболит этанола — повышает эндогенную продукцию аденозина. Аденозин, стимулируя постсинаптические пуринергические рецепторы, способствует усилению действия тормозных и угнетению выделения возбуждающих нейромедиаторов, потенцируя депрессивное действие больших доз этанола. Кофеин и другие метилксантины, проявляя антагонизм к аденозину, ослабляют наркотический эффект алкоголя.

Уменьшение содержания свободного ацетилхолина в нервной ткани в период острой алкогольной интоксикации отражает снижение общей активности ЦНС. Введение этанола вызывает дозозависимые стрессовые реакции организма, тесно связанные с изменением уровня биогенных аминов. Этанол стимулирует метаболизм норадrenalина в ГМ. Увеличивается продукция норадrenalина и его разрушение. Еще сильнее действует ацетальдегид. Введение большой дозы этанола почти в 2 раза повышает накопление в ГМ дофамина. Увеличенное содержание в ткани ГМ дофамина опосредует в период возбуждения усиление двигательной ак-



Рисунок 1. Влияние этанола на тканевое дыхание головного мозга

тивности. По мере нарастания концентрации в ГМ ГАМК, осуществляющей контроль активности дофаминергических нейронов, положительный локомоторный эффект сменяется гиподинамией.

Однократное введение этанола приводит к снижению содержания серотонина в ГМ и потенцирует депрессорное влияние галотанового, фторотанового наркоза на содержание серотонина в мозговой ткани. Интенсивность обмена серотонина снижается с увеличением концентрации потребляемого этанола. Центральный серотониновый дефицит определяет такие последствия приема алкоголя, как психологический негативизм, депрессия, манифестация эпилептиформного синдрома.

4.2. Пато- и танатогенетические механизмы отравления этанолом

Алкогольная кома, развивающаяся после приема сублетальной дозы этанола, продолжается 6–12 часов. Смертельный исход может наступить за счет развития острой недостаточности дыхания и кровообращения. Дыхательная недостаточность имеет центральный происхождение, но может наступить и вследствие обтурации дыхательных путей при западении корня языка, нависании надгортанника, аспирации рвотных масс. Снижение содержания свободного ацетилхолина в нервной ткани, повышение концентрации катехоламинов в плазме крови, антисеротониновый эффект этанола, а также прямое раздражающее действие алкоголя на слизистую желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки, развитие реактивного гастродуоденита и отека панкреатита — все эти факторы обуславливают в период алкогольной интоксикации формирование пареза кишечника (функциональной кишечной непроходимости). Повышение внутрижелудочного давления при нарушении эвакуации содержимого желудка в сочетании со снижением тонуса пищеводного сфинктера приводит к рвоте и значительно увеличивает риск развития кислотно-аспирационного синдрома (синдрома Мендельсона), тяжелой обструктивно-рестриктивной дыхательной недостаточности.

Острая интоксикация этанолом обычно сопровождается развитием гипертонической дегидратации. Гипертоническая дегидратация характеризуется уменьшением внеклеточного и внутриклеточного пространств организма, снижением содержания свободной воды и увеличением молярной концентрации плазмы. Уже содержание алкоголя в крови, равное 1 г/л (1 ‰), обуславливает повышение осмолярности плазмы крови на 22 мосмоль/л, что вначале сопровождается усиленным поступлением воды из интерстиция в сосуды, увеличением внутрисосудистого объема жидкости, повышением почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Одновременно этанол ингибирует продукцию антидиуретического гормона (вазопрессина), что ведет к уменьшению канальцевой реабсорбции. Вследствие взаимодействия этих факторов после приема этанола значительно возрастает потеря воды через почки. Ситуация усугубляется тем, что дегидратация усиливается нарушением всасывания жидкости в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Повышается молярная концентрация внеклеточного водного сектора, затем происходит дегидратация клеток.

При тяжелой дегидратации уменьшается объем циркулирующей крови, вследствие увеличения вязкости крови и стимуляции выброса катехоламинов возрастает периферическое сосудистое сопротивление и нагрузка на сердце. Уменьшение объема циркулирующей крови и угнетение сердечного выброса приводят к развитию циркуляторной гипоксии организма, снижению артериального давления, снижению диуреза. Возможно появление олигоанурии.

Клиника гипертонической дегидратации обусловлена обезвоживанием клеток. В первую очередь страдают нейроны ГМ. Пациентов беспокоят жажда, слабость, апатия, сонливость. Углубление дегидратации ведет к нарушениям сознания, галлюцинациям, судорогам, развитию гипертермии.

Тяжесть нарушений водного обмена при передозировке этанола порой обусловлена и тем, что общий дефицит воды в организме может сочетаться с формированием набухания вещества мозга. Это объясняется тем, что в условиях нарушенного аэробного окисления энергетических субстратов нейронами ГМ повышается анаэробный гликолиз и растет внутриклеточная концентрация недоокисленных продуктов обмена, обуславливая повышение осмолярности клеточного сектора ЦНС.

Биотрансформация этанола в ацетальдегид, а затем в ацетат обуславливает у пострадавших возникновение метаболического ацидоза, который усугубляется увеличением продукции лактата, кетоновых тел и свободных жирных кислот, а при угнетении дыхательного центра сочетается с респираторным ацидозом. Концентрация ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} в плазме крови при алкогольной интоксикации, если отсутствуют большие патологические потери жидкости через желудочно-кишечный тракт, сильно не изменяется. В то же время отмечают повышение тока ионов Cl^- через мембраны в нейроны ЦНС,

увеличение сродства мембран нервных клеток к ионам Ca^{2+} . Антагонисты кальция широко используются для терапии нарушений сердечно-сосудистой системы, вызванных приемом этанола, уменьшают тяжесть интоксикации, препятствуют развитию алкогольной зависимости.

Низкие концентрации ацетальдегида опосредуют симпатомиметический эффект, стимулируя высвобождение катехоламинов из адренергических нервных окончаний в сердце и сосудах, выброс адреналина и норадреналина из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников. Адренергическая стимуляция миокарда приводит к интенсификации работы сердца и увеличению потребности в кислороде в условиях нарушенного окисления энергетических субстратов. В этих условиях активируется анаэробный гликолиз и в организме накапливается молочная кислота. За повышением выброса катехоламинов следует усиленное поступление в кровь жирных кислот и активация процессов свободнорадикального окисления.

В высоких дозах ацетальдегид приводит к расширению сосудов (ацидоз), снижению артериального давления, депрессии миокарда. Развивается острая недостаточность кровообращения. Снижение сократительной способности миокарда и нарушение сосудистого тонуса особенно опасны для пациентов пожилого и старческого возраста с компретированной сердечно-сосудистой системой. Осложнениями приема этанола могут быть острая коронарная недостаточность, различные нарушения сердечного ритма, острые нарушения мозгового кровообращения, почечная недостаточность. Наиболее вероятной причиной внезапной смерти при приеме этанола считают электрическую нестабильность миокарда, фибрилляцию желудочков.

Одним из механизмов танатогенеза при отравлении этанолом нередко становится гипогликемия. Наиболее выраженное снижение уровня сахара в крови при опьянении наступает через 8–10 часов после приема алкоголя. При приеме этанола возможно снижение уровня гликемии на 30–80 %. Больные сахарным диабетом особенно чувствительны к приему этанола. Причин алкогольной гипогликемии несколько. Этанол сам по себе может стимулировать секрецию инсулина. Другим фактором становится избыточная продукция в ходе биотрансформации этанола восстановленного НАД. Вследствие дефицита окисленного НАД нарушается дальнейшее окисление пировиноградной кислоты и она восстанавливается в лактат. Избыток НАД • Н препятствует также включению в глюконеогенез глицерина. Определенную роль играет истощение печеночных запасов гликогена, что часто наблюдается при хроническом алкоголизме и сахарном диабете. Отмечается также уменьшение поступления глюкозы из печени в кровь под влиянием ацетальдегида.

Глюкоза является основным источником энергии для ЦНС. Углеводное и кислородное голодание ГМ сопровождается не только функциональными,

но и структурными изменениями вплоть до отека и некроза отдельных его участков.

Раньше страдают филогенетически более поздние структурные образования мозга, в первую очередь его кора. Вслед за этим нарушается функциональное состояние других, более древних и более устойчивых к гипогликемии отделов ГМ. Наименее чувствительны к гипогликемии центры продолговатого мозга, поэтому дыхание, сосудистый тонус и сердечная деятельность долго сохраняются даже тогда, когда тяжелая гипогликемия приводит к необратимой декортикации больного.

5. Клиническая картина алкогольного отравления

В результате употребления этанола могут возникнуть три различных состояния: алкогольное опьянение, алкогольное отравление и алкогольная интоксикация. В первом случае сознание больного сохранено, могут наблюдаться неглубокие его нарушения (оглушение разной степени), развивается эйфория. Об алкогольном отравлении говорят в случае развития комы. Под алкогольной интоксикацией понимают токсическое действие продуктов метаболизма этанола, при этом в крови этанол не обнаруживается.

5.1. Алкогольная кома

Впечатление о глубине алкогольного нарушения сознания нередко бывает обманчивым. Во время клинического обследования повторные раздражения часто пробуждают больных настолько, что они приходят в сознание, и в дальнейшем для поддержания состояния бодрствования требуется лишь незначительная стимуляция, но если больной остается один, он снова впадает в бессознательное состояние, сопровождающееся дыхательной недостаточностью. При суицидальных попытках этанол часто принимают в сочетании с барбитуратами или другими психотропными препаратами. В этих случаях его действие оказывается синергичным с эффектом других депрессантов. Диагноз алкогольной интоксикации и степени ее тяжести требует обязательного определения концентрации этанола в крови. При чисто алкогольной интоксикации уровень этанола плазмы крови достаточно хорошо соответствует клинической симптоматике.

Обычно выделяют 2 фазы алкогольной комы: поверхностную (умеренную) и глубокую. Течение обеих фаз комы, кроме того, разделяют по наличию или отсутствию осложнений (неосложненная и осложненная).

Иногда различают течение поверхностной алкогольной комы по характеру изменения рефлексов и тогда выделяют 3 фазы комы: поверхностную с гипорефлексией, поверхностную с гиперрефлексией и глубокую кому.

Поверхностная кома характеризуется потерей сознания, снижением корнеальных, зрачковых рефлексов, угнетением болевой чувствительности, непостоянством неврологической симптоматики —

снижением или повышением мышечного тонуса, сухожильных рефлексов. Отмечаются «игра» зрачков, плавающие движения глазных яблок, анизокория преходящего характера. Больные, как правило, реагируют на раздражения мимической реакцией, защитными движениями. Реакция на боль носит целенаправленный характер. Часто имеют место гиперемия лица, конъюнктив, усиленная саливация, одышка, тахикардия, нестабильность сосудистого тонуса с тенденцией к артериальной гипертензии.

Поверхностная кома с гиперрефлексией может сопровождаться тризмом жевательных мышц, гиперкинезами миоклонического типа. При поверхностной коме с гипорефлексией отмечается снижение рефлексов и мышечного тонуса, но сохраняется двигательная реакция на болевые раздражения.

Глубокая кома характеризуется полной утратой болевой чувствительности (хотя возможно сохранение нецеленаправленной реакции на боль), отсутствием или резким снижением корнеальных, зрачковых, сухожильных рефлексов, мышечной атонией, гипотермией. Зрачки чаще сужены. Отмечаются плавающие движения глазных яблок. Кожные покровы обычно бледные с цианозом. Может иметь место проявление судорожной активности. Гипервентиляция сменяется центрогенным угнетением дыхания, возможно нарушение его ритма. Глубокая кома сопровождается угнетением сердечного выброса, снижением сосудистого тонуса. Наблюдается выраженная тахикардия, развиваются сложные нарушения сердечного ритма. Артериальное давление снижено. Как правило, в связи с патологическими потерями жидкости, объем циркулирующей крови уменьшен, периферическая венозная сеть не контурируется. Пункции периферических сосудов становятся труднодоступными, а для введения медикаментов необходима катетеризация центральных вен.

5.2. Посталкогольный соматовегетативный синдром

Пробуждение больных из комы обычно сопровождается головной болью, нарушениями сердечно-сосудистой системы, явлениями острого гастрита, отечного панкреатита, общим плохим самочувствием. Патогенез посталкогольного соматовегетативного синдрома (ПСВС) в основном обусловлен нарушениями обмена нейромедиаторов, что влечет за собой соответствующую психоневрологическую симптоматику, расстройства модуляции гормонального фона, а также последствиями общего токсического действия ацетальдегида, нарушениями водно-электролитного обмена и кислотно-основного равновесия.

В ЦНС резко снижается концентрация и выработка ГАМК, серотонина, эндорфинов и энкефалинов. В результате дефицита ГАМК высвобождение дофамина и норадреналина в ГМ увеличивается, однако чувствительность соответствующих рецепторов резко снижена. В то же время в ГМ растет концентрация возбуждающих

аминокислот. В первую очередь увеличивается чувствительность N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов аминокислотных медиаторов. Наиболее специфичными NMDA-блокаторами являются производные валериановой кислоты (2-амино-5-фосфоновалериановая кислота).

Такой дисбаланс нейромедиаторов и определяет появление психологического негативизма — раздражительности, агрессивности, быстрой утомляемости. В результате уменьшения аффинности дофаминергических рецепторов к основному лиганду снижается локомоторная (двигательная) активность, нарушаются процессы восприятия, развивается депрессивное состояние. Установлено, что быстрое восстановление чувствительности воспринимающих дофамин структурных образований быстро достигается повторным введением этанола. Этот механизм рассматривается как пусковой фактор формирования алкогольной зависимости.

Метаболизм эндогенных опиоидных пептидов, находящийся под контролем дофаминергической системы, также сильно страдает через 10–12 часов после приема токсической дозы этанола. После кратковременного всплеска концентрации эндорфинов, совпадающего с началом нарастания уровня этанола в крови, в соматогенной стадии алкогольной интоксикации имеет место резкое снижение выработки эндорфинов. «Эндорфиновый провал», как и нарушение обмена нейромедиаторов, в значительной степени обуславливает развитие такой симптоматики ПСВС, как головные боли, невралгии, кардиалгия, апатия, депрессия и др. Проявления этаноловой абстиненции в XIX веке успешно устраняли назначением настойки опия. В настоящее время такие «лечебные» мероприятия недопустимы.

Большое значение в патогенезе ПСВС имеет также резкое снижение содержания в ГМ основного тормозного медиатора — ГАМК. Дефицит ГАМК после выхода из алкогольной интоксикации определяет развитие у больных «вегетативной бури», проявляющейся повышением потоотделения, ознобopodobным тремором, гипервентиляцией, нейроциркуляторной дистонией, тахикардией и другими симптомами, связанными с повышением тонуса симпатoadреналовой системы.

Известно, что активность дофаминергических структур находится под контролем ГАМК. ГАМК эффективно блокирует освобождение дофамина, ингибируя импульсный поток в дофаминергических нейронах. В то время как чувствительность дофаминергических рецепторов ЦНС после приема токсических доз этанола становится низкой, на периферии аффинность адренорецепторов не изменяется или возрастает. Активация адренергических структур является результатом прямого воздействия на них этанола. Абстиненция сопровождается повышенной концентрацией в крови норадреналина, высокой экскрецией с мочой адреналина, норадреналина и дофамина.

Снижение тонуса парасимпатической и повышение тонуса симпатoadреналовой системы, об-

условленное дефицитом ГАМК, влечет за собой проявление таких симптомов ПСВС, как головные боли, головокружение, бледность и снижение температуры кожи, сердцебиение, экстрасистолия, угнетение перистальтики, снижение диуреза.

Для купирования ПСВС широко применяются препараты ГАМК и ее производных: аминалон (гаммалон), натрия оксibuтират, фенибут, баклофен (лиоресал), пантогам, пикамилон. Бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам (реланиум), седуксен, сибазон, валиум, калмпозе), феназепам, рудотель), являющиеся лигандами единого с ГАМК рецепторного комплекса, также эффективно купируют нейровегетативные расстройства после приема этанола.

Для воздействия на периферические адренореактивные структуры применяют блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, нифедипин, нимодипин, дилтиазем и др.). Назначение β -адреноблокаторов опасно, так как в условиях повышенной концентрации в плазме норадреналина это может привести к резкому возрастанию общего периферического сосудистого сопротивления на фоне сниженного сердечного выброса (гиподинамический режим кровообращения) и циркуляторной гипоксии. При введении α -адреноблокаторов возможно усиление симптоматики психологической депрессии.

Нарушения водно-электролитного обмена и кислотно-основного равновесия при ПСВС, как правило, проявляются дегидратацией, повышением осмолярности плазмы и метаболическим ацидозом. Степень тяжести их варьирует в зависимости от того, сколько жидкости было принято больным совместно с этанолом, от величины патологических потерь воды и электролитов (рвота, секвестрация в просвете кишечника в период его функциональной недостаточности), а также от индивидуальных механизмов гуморальной регуляции.

Снижение продукции антидиуретического гормона под влиянием этанола в токсикогенной стадии болезни сменяется в соматогенной стадии его повышенным выбросом. Наиболее сильными стимуляторами секреции вазопрессина являются сигналы с осмотических и объемных рецепторов внеклеточного водного сектора организма. Увеличение секреции антидиуретического гормона вызывают также тошнота, рвота, гипоксия, гипогликемия, избыточный выброс норадреналина в кровь, однако эти факторы имеют второстепенное значение. Другим важным гормоном, поддерживающим циркуляторный гомеостаз, является альдостерон. Секреция его также возрастает под влиянием снижения объема внутрисосудистой жидкости посредством усиления выработки ренина и включения ангиотензинового механизма. Ангиотензин II — самый сильный стимулятор чувства жажды, создает крайне высокую питьевую мотивацию через рецепторное воздействие на различные структуры ГМ. Интенсивное употребление при гипертонической дегидратации в период ПСВС пресной воды всегда создает предпо-

сылки для ее быстрого поступления в интерстиций. Большое ее количество в первую очередь поступает во внеклеточное пространство ЦНС, вызывая появление (или усиление) головной боли, тошноты, головокружения. Поэтому коррекция такого вида расстройств водно-электролитного баланса всегда должна проводиться с использованием изотонических солевых растворов.

В связи с тем что метаболизм вазопрессина и альдостерона происходит в печени, после приема больших доз этанола может иметь место замедление их разрушения. У части пациентов спустя 12 часов после употребления алкоголя нередко наблюдается олигурия.

Метаболический ацидоз обусловлен трансформацией этанола в уксусный альдегид, а также нарушением всасывания гидрокарбонатных буферных оснований в тонком кишечнике. Возрастание удельного веса анаэробного обмена, предшествующая респираторная депрессия, гемодинамические расстройства и прямое токсическое действие алкоголя на печень и почки могут приводить к такому тяжелому нарушению кислотно-основного равновесия, как молочнокислый ацидоз (лактат-ацидоз).

Снижение минутного объема кровообращения при алкогольной депрессии миокарда (алкогольной кардиопатии), дефицит объема циркулирующей внутрисосудистой жидкости, повышение вязкости крови и нарушение кровотока в печени и почках, которые являются основными потребителями лактата в организме, создают условия для возрастания концентрации молочной кислоты в плазме. В дальнейшем лактат оказывает собственное прямое ингибирующее действие на энтропию миокарда, что замыкает порочный круг.

Молочнокислый ацидоз — тяжелое патологическое состояние, трудно поддающееся коррекции, является неблагоприятным предвестником исхода заболевания не только при отравлении этанолом, но и при другой патологии.

5.3. Комбинированные отравления этанолом

С особенностями метаболизма этанола связаны его разносторонние эффекты при попадании в организм совместно с другими биологически активными химическими соединениями. Угнетение аэробного пути окисления энергетических субстратов, нарушение баланса нейромедиаторов в ЦНС, конкурентное блокирование биотрансформации других ксенобиотиков — факторы, определяющие тяжесть комбинированных отравлений с участием этанола.

Токсическое влияние этанола усиливается барбитуратами, небарбитуровыми снотворными, транквилизаторами, нейролептиками, опиатами и многими другими медикаментами. Действие барбитуратов и бензодиазепинов осуществляется посредством их специфического связывания со структурами ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса. Интенсификация высвобождения ГАМК в ЦНС в токсикогенной стадии отрав-

ления этанолом определяет синергизм влияния на эти структуры и усиление наркотического эффекта. Клинически это сопровождается углублением комы, центрогенными расстройствами дыхания и кровообращения.

Аналогичный эффект наблюдается при употреблении этанола совместно с опиатами (морфин, ди-гидроморфин, норморфин, гидроморфин, леворфанол, эторфин, метадон, петидин, фентанил и др.). Стимуляция этанолом высвобождения эндогенных лигандов опиатных рецепторов с одновременным поступлением извне естественных или синтетических производных опиата прогрессивно углубляет «этаноловый наркоз» и разрушает вегетативную регуляцию функций. Стойкое угнетение продукции эндогенных опиоидов в соматогенной стадии отравления объясняет необычайную тяжесть течения наступающего впоследствии ПСВС.

Патологоанатомические исследования показали, что при комбинированных отравлениях этанолом и снотворными (барбитуратами, бензодиазепинами) у пострадавших развивается острый полушарный отечно-реологический синдром, характеризующийся резкой ишемизацией и отеком серого и белого вещества полушарий ГМ. Комбинированные отравления этанолом и морфином приводили к формированию стволового реологического синдрома, при котором наблюдалось значительное увеличение кровенаполнения стволовых структур с их отеком и геморрагическим пропитыванием.

Вещества, влияющие на обмен биогенных аминов (резерпин и содержащие алкалоиды раувольфии лекарственные препараты — адельфан, кристепин, бринердин, трирезид К и др.), α -метилтирозин, метилдофа (допегит, альдомет, пресинол), клонидин (клофелин, гемитон, катапрессан), пропранолол (анаприлин, индерал, обзидан), метоклопрамид (церукал, реглан), аминазин, дроперидол, галоперидол и др.) и способные блокировать адренергические или дофаминергические рецепторы, отягощают алкогольную абстиненцию и усиливают судорожную активность.

Резерпин истощает запасы биогенных аминов (серотонина, дофамина, норадреналина) в пресинаптических структурах ЦНС, усиливает вызванную этанолом психологическую депрессию, способствует развитию стрессорных повреждений организма. Взаимодействие этанола и резерпина обуславливает повышение гипотензивного эффекта последнего, что может спровоцировать формирование острой недостаточности кровообращения во всех стадиях токсической болезни. Констатируется, что контингент больных, принимающих резерпин и этанол, имеет высокий процент суицидальных попыток.

Клонидин, гуанфацин и метилдофа, стимулируя пресинаптические α_2 -адренорецепторы, уменьшают высвобождение норадреналина и, по сути, также оказывают антиадренергическое действие. Кроме того, возбуждение этих образований опосредует снижение выброса серотонина. Такой эффект центральных α_2 -агонистов значительно усиливается

этанолом. Острый дефицит нейромедиаторов и становится причиной коматозного состояния. Особенно часто это наблюдается при употреблении клонидина с этанолом. Клонидин вызывает быстрое увеличение сопротивления в церебральных сосудах и уменьшение мозгового кровотока, способствует усилению гипогликемии. Сопор и кома наступают в этих случаях очень быстро. При выходе из комы всегда наблюдается ретроградная амнезия.

Фенотиазиновые (аминазин, тизерцин, этаперазин, трифтазин и др.) и пиперидиновые (галоперидол, триседил, дроперидол и др.) нейролептики являются антагонистами дофаминергических и адренергических рецепторов. Блокада центральных адренергических образований в сочетании со стимуляцией этанолом высвобождения ГАМК обеспечивают быстрое развитие наркотического сна. Стадии возбуждения, как правило, не наблюдаются. Антидофаминергическая активность определяет развитие у больных снижения локомоции, гиподинамии, каталепсии. Весьма характерной для таких комбинированных отравлений является тяжелая, быстро развивающаяся центрогенная депрессия дыхания. Сильный антиэметический (противорвотный) эффект нейролептиков, обусловленный их антагонизмом к дофаминергическим структурам, может опосредовать такую ситуацию, при которой больные поступают в лечебное учреждение с полным желудком. Антихолинергическое действие фенотиазинов и этанола, в свою очередь, способствует снижению тонуса кардиального пищеводного жома. В результате у больных возрастает риск регургитации желудочного содержимого, обтурации им дыхательных путей, развития синдрома Мендельсона, ателектазов, аспирационной пневмонии.

Угнетение фенотиазинами секреции антидиуретического гормона усиливается этанолом, создавая условия для увеличения потерь организмом воды через почки, уменьшения объема циркулирующей плазмы, сгущения крови, усугубления циркуляторной гипоксии. Блокада дофаминергических и адренорецепторов значительно осложняет у пациентов коррекцию гемодинамических расстройств. По мере биотрансформации этанола в ацетальдегид нарушения сосудистого тонуса могут стать катастрофическими. Резкое снижение АД и перфузии внутренних органов способны спровоцировать самые разнообразные осложнения, требующие инфузии высоких доз симпатомиметиков и глюкокортикоидов.

Сходная клиника может наблюдаться при комбинированных отравлениях этанолом и антигистаминными препаратами (H_1 -блокаторами: димедролом, супрастином, диазолином и др.). Однако седативный эффект антигистаминных средств слабее такового у нейролептиков. Центрогенные нарушения дыхания и недостаточность кровообращения всегда выражены в меньшей степени.

Очень опасно употребление этанола совместно с противодиабетическими препаратами. Даже у здоровых лиц алкогольная интоксикация может

приводить к тяжелой гипогликемии. Такой эффект этанола особенно сильно выражен у пьющих систематически или несколько дней подряд и при этом принимающих мало пищи. Гипогликемия развивается у них обычно через 8–24 часа после приема этанола и не сопровождается активацией симпатoadренальной системы. Больные сахарным диабетом имеют повышенную чувствительность к гипогликемическому действию этанола.

Особенно опасен прием этанола при лечении диабета сульфаниламидами. С одной стороны, этанол потенцирует сахароснижающий эффект производных сульфонилмочевины, с другой — эти препараты снижают толерантность к этанолу.

Эйфория и возбуждение, вызванные приемом этанола, быстро усиливаются под влиянием медикаментозной гипогликемии. Это определяет увеличение удельного веса комбинированных отравлений среди токсикоманов. В дальнейшем, после стадии возбуждения, в связи с нарушением окисления энергетических субстратов в ГМ или в условиях ограниченного поступления в организм легкоусвояемых углеводов, возрастает риск наступления комы.

Хлорпропамид, один из сульфаниламидных противодиабетических препаратов первой генерации, после приема этанола может оказывать антабусоподобный эффект, проявляющийся резкой гиперемией лица, удушьем, снижением АД, тахикардией и т.д. Аналогичная реакция описана при применении бутамида (орабет, растинон, толбутамид).

Тетурамоподобное (антабусоподобное) действие часто наблюдается при употреблении этанола с пиразолоновыми производными (амидопиридином, феназоном, бутатионом), приеме его совместно с фенацетином, парацетамолом, изониазидом. Имеются сообщения о появлении такой симптоматики в случаях применения фенобарбитала. Трициклические антидепрессанты и ингибиторы моноаминоксидазы усиливают токсичность этилового спирта. Этанол значительно повышает токсичность нитрофуранов, а они, в свою очередь, способны оказывать тетурамоподобный эффект.

6. Дифференциальная диагностика алкогольной комы

При нарушениях сознания, связанных с алкогольной интоксикацией, главная диагностическая трудность заключается в разделении потенциально легких и обратимых признаков угнетения функции ЦНС от признаков более тяжелого поражения, связанных с другими заболеваниями, эффектами медикаментов или черепно-мозговой травмой.

Симптоматика алкогольной комы, в особенности глубокой, является лишь вариантом наркотической комы и может наблюдаться при коматозных состояниях другой этиологии. Как уже говорилось выше, алкогольная интоксикация может сочетаться с эффектами транквилизаторов, гипогликемией, острыми нарушениями мозгового кровообращения. Больным, поступающим в отделения интенсивной

терапии по поводу острой интоксикации этанолом, помимо обязательного определения концентрации этилового спирта в крови, необходимо наблюдение за уровнем гликемии, а при подозрении на наличие мозгового инсульта или черепно-мозговой травмы — исследование цереброспинальной жидкости, эхоэнцефалография, реоэнцефалография, компьютерная томография. О наличии алкогольной комы можно думать, если концентрация этанола в крови составляет не меньше 2,5 ‰. По мере снижения уровня этанола при отсутствии других осложнений всегда наблюдается положительная динамика неврологических симптомов. Концентрация этанола в среднем снижается со скоростью 0,15 ‰ в час. Скорость элиминации может быть увеличена при применении методов активной детоксикации. Если уровень этанола в плазме крови становится меньше 2,5 ‰, а пациент продолжает пребывать в коме и никаких положительных сдвигов в его неврологическом статусе не отмечается (восстановление рефлексов, мышечного тонуса, реакции на болевые раздражители), то такие обстоятельства следует считать неблагоприятными. Должны быть ускорены все диагностические мероприятия для своевременной постановки правильного клинического диагноза и выбора адекватных методов терапии.

Значительные трудности дифференциальной диагностики алкогольной комы возникают при сочетании алкогольного отравления или опьянения с комой другой этиологии:

— черепно-мозговая травма, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК);

— отравление ложными суррогатами алкоголя (хлорированные углеводороды, метанол, этиленгликоль);

— отравление снотворными и наркотическими препаратами, транквилизаторами;

— гипогликемическая кома.

Для распознавания перечисленных состояний необходимо проводить соответствующее обследование.

Наиболее точным экспресс-методом определения этанола в крови является газожидкостная хроматография, с помощью которой можно также обнаружить другие наркотические вещества (метанол, высшие спирты, хлорированные углеводороды и т.д.).

Средняя концентрация этанола в крови больных, поступающих в стационар в алкогольной коме, составляет 2,5–5,5 ‰. Чем выше этот показатель, тем, как правило, больше глубина комы, хотя полной корреляции здесь не наблюдается. При одной и той же концентрации этанола в крови может наблюдаться как кома, так и алкогольное опьянение, поэтому отдельно взятый данный показатель не может служить критерием тяжести алкогольного отравления.

Отсутствие в течение 3 часов на фоне проводимой терапии явной положительной динамики в состоянии больного, которому выставлен диагноз алкогольной комы, ставит под сомнение верность диагноза и свидетельствует о наличии нераспознанной патологии.

7. Лечебные мероприятия при алкогольном отравлении

7.1. Анестезия у больных с сопутствующей алкогольной интоксикацией

Острая и хроническая алкогольная интоксикация значительно осложняет течение интраоперационного и постагрессивного периода. Пациенты нуждаются в правильном выборе метода обезболивания. От анестезиолога требуется усиленное внимание к состоянию жизненно важных функций оперируемых больных, зачастую проведение дополнительных мероприятий для их коррекции. Применение региональных методов обезболивания в подавляющем числе случаев невозможно или противопоказано. С больными, находящимися в алкогольном опьянении, при наличии возбуждения и неадекватной оценки тяжести своего состояния и окружающей обстановки плодотворный контакт невозможен. Использование местных анестетиков сопряжено с резким возрастанием их побочного действия на ЦНС и сердечно-сосудистую систему. Резорбция анестетика в кровь и быстрое их проникновение через ГЭБ в условиях его повышенной проницаемости провоцирует активацию судорожной активности. Дозы местных анестетиков, рекомендованные для проводниковой анестезии, всегда оказывают кардиодепрессивный эффект. При высоком содержании в крови ацетоальдегида возможно развитие острой сосудистой недостаточности, тяжелой циркуляторной гипоксии. Поэтому больным показаны методы комбинированного общего обезболивания. Использование их у больных с интоксикацией этанолом имеет определенные особенности. Прежде всего необходимо помнить, что при введении различных медикаментов для нейровегетативной блокады (НВБ) и общей анестезии у пациентов может наблюдаться быстрое изменение глубины нарушенного сознания, угнетение функции внешнего дыхания, гемодинамические расстройства. Вследствие этого больные, подвергающиеся urgentным хирургическим вмешательствам при сопутствующей интоксикации этанолом, должны находиться под непрерывным наблюдением анестезиолога.

Больным, находящимся в состоянии алкогольного опьянения, подготовку к общей анестезии всегда начинают с промывания желудка. Такая процедура является важнейшей мерой, направленной на предупреждение рвоты, регургитации и последующей аспирации желудочного содержимого. Известно, что потребление алкогольных напитков, имеющих концентрацию этанола, превышающую 10 об.%, всегда приводит к развитию химического гастрита различной степени тяжести. При опьянении аспирация особенно опасна, поскольку кашлевой рефлекс обычно подавлен, а содержимое желудка в связи с алкогольным гастритом имеет особенно низкий рН. Угнетение моторики кишечника способствует возрастанию внутрижелудочного давления. Повышение желудочной кислотности всегда сопряжено с параллельным возрастанием риска синдрома Мендельсона. Летальность в условиях острой дыхатель-

ной недостаточности при кислотно-аспирационном пневмоните в современных клиниках продолжает оставаться на уровне 70 %. При промывании желудка в конце манипуляции через зонд могут быть введены антациды (смесь Бурже, альмагель, маалокс, фосфалюгель и др.), что обеспечит большую надежность инактивации водородных ионов, снизит вероятность формирования в верхнем отделе ЖКТ стрессовых эрозий, язв и острых желудочно-кишечных кровотечений. При использовании с этой целью блокаторов H_2 -рецепторов (циметидина, ранитидина, фамотидина и др.) необходимо помнить, что они замедляют метаболизм этанола в организме путем ингибирования АДГ, а значит, способны увеличить глубину анестезии и продолжительность периода восстановления сознания после операции. Промывание желудка до начала анестезии может оказаться невозможным у лиц, находящихся в состоянии возбуждения. Оно должно быть проведено немедленно после введения больного в наркоз, сразу же за интубацией трахеи. Для интубации трахеи обязательно использование эндотрахеальных трубок с раздувной манжеткой, целостность которой необходимо проверить заранее. В момент интубации производят надавливание на перстневидный хрящ (прием Селлика) для предупреждения регургитации желудочного содержимого.

Правильный выбор анестетика является одной из основных проблем проведения анестезиологического пособия у больных в состоянии острой интоксикации этанолом. Особое значение этот момент приобретает у больных с хроническим алкоголизмом. Хронический алкоголизм во многих случаях сопровождается ослаблением детоксикационной функции печени, развитием алкогольного гепатита или цирроза. При наличии портальной гипертензии шунтирование крови через вены пищевода и средостения в легочные вены существенно увеличивает кровоток в малом круге кровообращения, а следовательно, и нагрузку на правый желудочек. У части пациентов развивается легочная гипертензия. Вследствие последних факторов отмечается артериальная гипоксемия и гиперкарбия, снижение артериовенозной разницы по кислороду и углекислому газу. Нередко у больных обнаруживают интерстициальный отек легких.

Нестабильность гемодинамики и тенденция к формированию расстройств сердечного ритма заставляет отказаться от таких анестетиков, как циклопропан и фторотан. Они должны быть исключены и по той причине, что значительно снижают печеночный кровоток. Помимо фторотана, не рекомендуется использовать другие галогено-/фторсодержащие препараты для ингаляционной анестезии — галотан, изофлюран, энфлюран и др. Эфир и фторсодержащие анестетики способствуют увеличению проходимости ГЭБ для катехоламинов, повышая их концентрацию в ЦНС. Одновременно в головном мозге снижается содержание серотонина. Это опосредует эффект сильного локомоторного возбуждения во второй стадии классического наркоза, описанного Гвелделом.

Использование во время комбинированной общей анестезии нейролептиков (методики нейролептанальгезии) нежелательно и опасно, так как грозит сосудистой недостаточностью и нарушением перфузии жизненно важных органов.

Учитывая, что в конечном смысле механизм этанолового наркоза является ГАМКергическим, сознание пациентов, находящихся в состоянии алкогольного опьянения, может быть легко выключено с помощью медикаментов, обладающих прямой тропностью к ГАМК-бензодиазепиновому рецепторному комплексу. При этом исключается эффект возбуждения и создается необходимая НВБ. К полным лигандам комплекса относят производные ГАМК (аминалон, гаммалон, фенибут, баклофен, пикамилон, оксibuтират натрия и др.), а также бензодиазепины. Неполными лигандами являются барбитураты. Чем ближе химическая структура молекулы анестетика к молекуле ГАМК, тем менее выражено возбуждение при введении в наркоз. Введение в наркоз пациентов с сопутствующим алкогольным опьянением может быть также быстро достигнуто с помощью кетамина (кеталара, калипсола), эффект которого реализуется через блокаду рецепторов, возбуждающих аминокислот (NMDA-рецепторов). Кетаминная анестезия сопровождается стимуляцией активности симпатoadренальной системы и имеет смысл в случаях наличия у больных острой недостаточности кровообращения, обусловленной снижением сосудистого тонуса. Однако необходимо отметить, что использование этого стресс-индуцирующего метода общего обезболивания приведет впоследствии и к более тяжелой постагрессивной катаболической реакции. После операции под кетаминной анестезией наблюдается значительная манифестация ПСВС и возрастает риск развития алкогольного делирия, так как производные фенциклидина относят к галлюциногенам.

Таким образом, наиболее рациональным методом общего обезболивания у пациентов с сопутствующей интоксикацией этанолом является комбинированная внутривенная анестезия на основе применения оксibuтирата натрия и бензодиазепинов с интубацией трахеи и проведением ИВЛ. При отсутствии бронхоспастических явлений и симптоматики недостаточности кровообращения возможно применение барбитуратов. Лиганды ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса в стрессовых ситуациях оказывают благоприятное влияние на ЦНС, создают охранительное торможение, способствует сохранению запаса нейромедиаторов, ограничивают выброс гормонов стресса, предотвращают чрезмерную активацию симпатoadренальной системы в послеоперационном периоде, предохраняют ткань головного мозга и миокарда от гипоксии. Использование бензодиазепинов после операции подавляет проявление абстиненции и ПСВС, снижает риск развития делирия.

Особое внимание следует уделить миорелаксантам, поскольку содержание холинэстеразы в крови больных с хронической интоксикацией этанолом

снижено, у них имеется повышенная чувствительность к действию тубокурарина, павуллона, ардуана, тракриума и др. Это следует учитывать при выборе первоначальной и поддерживающих доз антидеполяризующих миорелаксантов. Их дозу целесообразно снизить на 1/3 от должной. Вместе с тем отмечается снижение чувствительности к сукцинилхолину, дозу которого для интубации увеличивают.

В послеоперационном периоде с целью профилактики развития тяжелых проявлений ПСВС и ограничения интенсивности постагрессивной катаболической реакции рекомендуется не форсировать выведение больного из наркоза. Желательно проведение продленной ИВЛ с применением средств для нейровегетативной защиты.

7.2. Лечение алкогольной комы

Алкогольная кома, как и любая другая, является критическим состоянием, при котором организм не в состоянии управлять своими функциями, и поэтому требует всего комплекса мероприятий **интенсивной терапии**, то есть управления функциями организма. Учитывая этиологию данного состояния (отравление экзотоксином), на фоне интенсивной терапии необходимо проведение **активной детоксикации**.

7.2.1. Методы детоксикации

Методы детоксикации разделяют на 3 группы:

- 1) усиление процессов естественной детоксикации;
- 2) антидотная терапия;
- 3) хирургическое, физиотерапевтическое и химическое воздействие на кровь экстра- и интракорпорально.

К сожалению, антидота к этанолу в настоящее время не существует (хотя сам он является антидотом к ложным суррогатам алкоголя — метанолу, этиленгликолю и т.п.). Необходимость в методах 3-й группы возникает нечасто, обычно в случаях тяжелых осложнений алкогольной комы (острая почечная, печеночная недостаточность), сопровождающихся эндогенной интоксикацией, а также при комбинированных отравлениях этанолом. Таким образом, при отравлениях этанолом ведущими методами детоксикации являются относящиеся к первой группе, то есть методы усиления процессов естественной детоксикации.

Естественная детоксикация включает в себя 4 механизма:

- 1) скорейшее удаление яда из организма (гастроинтестинальный синдром — рвота, диарея);
- 2) связывание яда с белками крови;
- 3) биотрансформация;
- 4) выведение яда и его метаболитов из организма.

При отравлении этанолом 2-й механизм практического значения не имеет, остальные описаны выше.

Лечение больного, находящегося в алкогольной коме, необходимо начинать с оценки глубины

комы, степени нарушения функции внешнего дыхания и кровообращения.

При поверхностной коме, сохраненной проходимости верхних дыхательных путей и ненарушенной вентиляции легких лечение начинают с промывания желудка. Процедуру осуществляют с помощью толстого пластикового зонда, который перед введением смазывают вазелиновым маслом. Воду вливают в зонд через кружку Эсмарха. Промывание продолжают до получения чистых промывных вод, на это может потребоваться до 10–15 л воды. Промывание целесообразно завершить введением 40–100 г энтеросорбента в 100–150 мл воды.

Если больной возбужден, нередко промывание желудка выполнить сразу не удается. В таком случае все же лучше приложить максимум усилий, главным образом физических (для этого может потребоваться до 5 физически крепких людей), чтобы выполнить процедуру. В случае неудачи возникает необходимость в медикаментозной седации, для которой лучше всего использовать бензодиазепины. Однако это влечет за собой опасность нарушения проходимости верхних дыхательных путей, регургитации и аспирации желудочного содержимого и угнетения вентиляции легких. Последовательность действий в данном случае описана в разделе 7.1.

При глубокой коме всегда наблюдаются нарушения внешнего дыхания, поэтому прежде всего необходимо начать протезирование этой функции, для чего потребуются интубация трахеи (см. разд. 7.1). После этого выполняется промывание желудка.

Для усиления биотрансформации вводятся энергоемкие вещества (чаще всего — глюкоза) и создаются условия для наиболее полноценного их «сгорания» — оксигенотерапия, нормализация кровообращения. Биотрансформация является ферментативным процессом, а в состав ферментов входят кофакторы, содержащие в себе витамины. Это определяет целесообразность витаминотерапии для усиления биотрансформации.

Перед использованием метода усиления биотрансформации необходимо полностью исключить отравление такими ложными суррогатами алкоголя, как метанол, этиленгликоль, другие многоатомные спирты, поскольку в результате их биотрансформации образуются более токсические вещества, чем первоначальный яд (летальный синтез), и поэтому необходимо биотрансформацию тормозить, а не стимулировать.

Как указывалось выше, наибольшее количество поступившего в организм этанола метаболизируется (90–95 %), 2–4 % выводится почками и 3–7 % удаляется с выдыхаемым воздухом. Рост мочеотделения и гипервентиляция существенно не ускоряют выведение этанола из организма, поэтому целесообразно поддерживать **нормальный** темп диуреза (50–60 мл/час) и режим **нормовентиляции** ($p_a\text{CO}_2$ — 35–40 мм Нг), поскольку ни форсированный диурез ни гипервентиляция существенно не повышают скорость элиминации этанола и его метаболитов, зато эти методы могут привести к серьезным нару-

шениям водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия (гипокалиемия, респираторный алкалоз). Кроме того, это увеличивает стоимость лечения.

7.2.2. Интенсивная терапия

Интенсивная терапия должна быть направлена прежде всего на борьбу с отеком головного мозга, нарушениями дыхания и кровообращения, расстройствами водно-солевого баланса и кислотно-основного равновесия.

Отек мозга при отравлении этанолом обусловлен не только его непосредственным воздействием, но и нарушением функции внешнего дыхания (ФВД), которое он вызывает, угнетая дыхательный центр. Развивающаяся при этом гиповентиляция приводит к гиперкапнии и гипоксии — факторам, которые, взаимно усиливая друг друга посредством разных механизмов, и обуславливают отек мозга. Гипоксия, повреждая мембраны нейронов, приводит к нарушению их проницаемости, а гиперкапния вызывает вазодилатацию, в том числе и в головном мозге. Таким образом, гиповентиляция усугубляет отек мозга, что, в свою очередь, в еще большей степени угнетает дыхательный центр, от чего гиповентиляция нарастает. Другими словами, развивается порочный круг, который необходимо как можно быстрее разорвать.

Итак, первоочередной мерой при развитии выраженного отека мозга, когда нарушение сознания усугубляется до уровня глубокой комы и более, является управление ФВД. Оксигенотерапией в чистом виде можно ограничиться, если уровень нарушения сознания не глубже поверхностной комы, так как оксигенотерапия, устраняя гипоксию, не устраняет гиперкапнию. Для ликвидации последней необходим перевод больного на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) через эндотрахеальную трубку (об интубации трахеи см. раздел 7.1). Протезирование ФВД, таким образом, поддерживает газообмен и является эффективным средством борьбы с отеком головного мозга.

К противоотечным средствам относятся также глюкокортикостероиды (ГКС). Назначают дексаметазон (преднизолон) до 24 (90–120) мг. ГКС также показаны для борьбы с нарушениями функции кровообращения.

Рациональная инфузионная терапия также способствует уменьшению отека мозга. В ее состав включают осмотически активные растворы, способные извлекать воду из ткани головного мозга с одной стороны, и не задерживающиеся в его ткани — с другой. К таким растворам относятся, в частности, декстраны (полиглокин, реополиглокин и т.п.). Эти же растворы применяют для коррекции гиповолемической недостаточности кровообращения.

Благоприятное воздействие при отеке мозга оказывают препараты, улучшающие мозговой кровоток (эуфиллин и т.п.). Кроме того, эти препараты улучшают проходимость бронхов.

Поскольку отек мозга развивается не в результате избытка воды в организме, а вследствие ее перераспределения и часто сопровождается гиповолемией, то диуретики (как салуретики, так и осмотические) в настоящее время рекомендуются только при явлениях ОПН и сердечной недостаточности.

Острая недостаточность кровообращения, проявляющаяся артериальной гипотонией, может носить кардиогенный, гиповолемический, сосудистый или смешанный характер. Острая сердечная недостаточность сопровождается повышением центрального венозного давления (ЦВД) и требует введения кардиотонических препаратов, таких как дофамин, добутрекс и т.п. Гиповолемия и сосудистая недостаточность сопровождаются снижением ЦВД. Для коррекции этих видов нарушения кровообращения вводят декстраны и кристаллоиды в необходимом количестве (объем инфузии контролируется по ЦВД и АД, а также по темпу диуреза). При сосудистой недостаточности возможно введение вазопрессоров (мезатон, эфедрин, норадrenalин).

Водно-солевой баланс корректируется под контролем электролитного состава плазмы и разницы между количеством введенных в составе инфузии и потерянных с мочой электролитов.

Все выше указанные меры, как правило, приводят к нормализации кислотно-основного состояния (КОС), но если все же этого не произошло, для коррекции метаболического ацидоза (а именно этот вид нарушения КОС встречается чаще всего) вводят расчетные дозы гидрокарбоната натрия (обязательно под лабораторным контролем!). Респираторный ацидоз ликвидируется с помощью ИВЛ и респираторной терапии.

7.3. Лечение ПСВС

Терапия ПСВС должна быть направлена на устранение расстройств вегетативной нервной системы, нарушений водно-электролитного обмена и кислотно-основного равновесия, ликвидацию синдрома интоксикации и психических расстройств ЦНС. Объем мероприятий зависит от тяжести клинических проявлений ПСВС и состояния системы компенсации гомеостаза. Это означает, что не всегда имеется необходимость в применении всех ниже перечисленных методов коррекции. Они должны быть задействованы селективно в зависимости от преобладания определенной симптоматики. Все же, если больной переносит urgentное травматичное оперативное вмешательство в условиях интоксикации этанолом, мы рекомендуем следующий объем интенсивной терапии в постагрессивном периоде.

1. Устранение гипертонической дегидратации. Восполнение дефицита жидкости в организме следует начинать с введения изотонических солевых растворов, так как инфузия 5% глюкозы приводит к быстрому поступлению свободной воды в интерстициальное пространство ЦНС, что обуславливает усиление у больных головной боли, диспепсии, может отягощать вегетативные нарушения. Для этой цели пригоден изотонический раствор NaCl, раствор Рингера, раствор дисоль. Объем переливаемых солевых

растворов должен составить 1/3 от общего объема запланированной инфузии, 2/3 дефицита жидкости восполняют 5% глюкозой. Целесообразно использовать солевые растворы и глюкозу одновременно. Для этого в 400 мл 5% глюкозы добавляют 5–10 мл 10% раствора NaCl. Инфузию растворов, содержащих соли калия, по правилам безопасности (острая почечная недостаточность!) необходимо начинать после того, как темп диуреза составит более 25 мл/ч.

2. Устранение энергетического дефицита. Осуществляется за счет введения глюкозы. Для оптимизации метаболизма углеводов рекомендуется применение тиамин хлорида (витамин B₁) или кокарбоксилазы в дозе 100–150 мг. Тиамин имеет особое значение для профилактики возникновения алкогольных психозов, которые сопровождаются значительным снижением его обеспечения при острой и хронической интоксикации этанолом.

3. Коррекция кислотно-основного равновесия. Для ликвидации метаболического ацидоза имеет значение весь комплекс мероприятий, направленных на устранение гипоксической, циркуляторной и гистотоксической гипоксии. Дефицит буферных оснований устраняют, используя растворы гидрокарбоната натрия.

4. Нейтрализация эффектов ацетальдегида. Достигается введением 250–500 мг аскорбиновой кислоты в сочетании с тиамином. Замедление летального синтеза происходит при назначении ацетилсалициловой кислоты (аспизола) в дозе 500 мг, кватела (фамотидина) в дозе 20 мг. Метаболизм ацетальдегида ускоряется при достаточной оксигенации организма, снабжении его энергетическими субстратами (углеводами) и кофакторами цикла Кребса.

5. Коррекция гемодинамики. Оптимизация гемореологии достигается по мере устранения дегидратации, дефицита циркулирующей внутрисосудистой жидкости. Для защиты миокарда и профилактики аритмий предпочтительны антагонисты кальция. Назначают верапамил (лекоптин, финоптин) по 5–10 мг внутривенно медленно или капельно 4 раза в сутки. Препарат оказывает гипотензивное действие, поэтому показан при наличии артериальной гипертензии. Гипертензия хорошо устраняется путем назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл). Благоприятный эффект отмечается при внутримышечном или внутривенном капельном введении 5–10 мл 25% магния сульфата. При снижении сократительной способности миокарда рекомендуется назначение рибоксина в дозе 100–200 мг каждые 4 часа. При острой сердечной недостаточности проводится капельная инфузия дофамина.

8. Создание нейровегетативной блокады

Здесь необходимо выделить 3 основные направления.

8.1. Устранение эндорфинового провала

Дефицит эндорфинов и энкефалинов, модулирующих в ЦНС высвобождение возбуждающих нейромедиаторов, который становится одним из пато-

генетических механизмов избыточного поступления в системную циркуляцию гормонов стресса, а также в значительной мере обуславливает формирование психоэмоциональных расстройств и стойкого болевого синдрома, в послеоперационном периоде должен быть устранен за счет заместительного введения в организм экзогенных опиатов. Назначение наркотических анальгетиков, помимо их основного эффекта, обеспечивает купирование вегетативных расстройств и в условиях гиперкатехоламинемии защищает сердечно-сосудистую систему. Необходимо отметить, что наркотические анальгетики являются также антагонистами периферических М-серотониновых рецепторов, поэтому они оказывают расслабляющее действие на гладкую мускулатуру кишечника и замедляют восстановление перистальтики при его динамической непроходимости. При ограничении показаний к их применению (например, отсутствие травматических повреждений, небольшой объем перенесенной операции) болевой синдром устраняют баралгином, максиганом, спазмалгоном, кетотифеном, ацетилсалициловой кислотой и др. Благоприятное действие оказывают синтетические аналоги лейэнкефалинов. Даларгин назначают внутривенно капельно в дозе 1 мг каждые 3–4 часа. Продолжительность терапии прямо пропорциональна тяжести пациента. Абстиненция устраняется ингаляциями кислорода и закиси азота в соотношении 1 : 1 или 1 : 2. Продолжительность дыхания смесью — 15–20 минут. Возможно ее повторное применение.

8.2. Создание охранительного торможения

В основном достигается за счет введения бензодиазепиновых транквилизаторов. Начальная доза диазепам и его аналогов 10 мг внутримышечно. В дальнейшем, ориентируясь на полученный эффект, дозу можно увеличить. Применение бензодиазепинов внутривенно опасно, так как грозит депрессией дыхания (особенно если они комбинируются с наркотическими анальгетиками). В любой момент может возникнуть необходимость в ИВЛ. При проведении продленной ИВЛ диазепам способствует адаптации больных к респиратору, устранению вегетативных нарушений, ослаблению постагрессивной катаболической реакции. Оксibuтират натрия может также быть использован при вегетативных нарушениях, сопровождающих ПСВС. Показано внутривенное капельное введение в дозе 500–1000 мг в час. Этот антигипоксикант в значительной мере способствует устранению тахикардий. При совместном назначении лигандов ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса имеет место суммация эффекта. Он усиливается антагонистами кальция.

8.3. Восстановление дофаминергических рецепторов ЦНС

Этот компонент терапии также сильно изменяет центральный нейромедиаторный фон. Восстановление дофаминергических механизмов ЦНС обеспечивает ограничение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса, ограничивается выброс АКТГ, возрастает продукция β-эндорфина,

на периферии уменьшается высвобождение адреналина и норадреналина. Устраняются проявления экстрапирамидной недостаточности (тремор), восстанавливается локомоторная активность. Такой эффект достигается назначением в период ПСВС самого этанола. Естественно, противопоказаниями к такой терапии являются острая недостаточность кровообращения, острая почечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени, острый период после черепно-мозговой травмы, нарушения мозгового кровообращения, тяжелый ацидоз. 96° этанол назначают внутривенно капельно в 5% растворе глюкозы в дозе 0,5–1 мл/кг/сутки.

9. Купирование расстройств ЖКТ

При наличии возможности энтерального питания для устранения явлений алкогольного гастроуденита и создания функционального покоя печени рекомендуется назначить антациды и гепатопротекторы *per os*. Если наблюдается тяжелая симптоматика динамической кишечной непроходимости (чаще всего при присоединении панкреатита), больным до ее разрешения необходимо установить назогастральный зонд. Учитывают и восполняют патологические потери жидкости из ЖКТ. Через зонд вводят антациды, блокаторы H₂-рецепторов, ингибиторы протонной помпы (омепразол, омезин, омез и др.). Атропин благоприятного действия не оказывает, а скорее усугубляет имеющиеся нарушения. Значительно лучший эффект наблюдается эффект при назначении метоклопрамида (церукал, реглан) в дозе 10 мг внутримышечно или внутривенно каждые 4 часа. При лечении метоклопрамидом необходимо помнить о возможности манифестации алкогольных психозов и экстрапирамидных нарушений. Риск их развития существенно снижается, если в состав терапии включены бензодиазепины и тиамин. Дозы гепатопротекторов (эссенциале, липоевая кислота) подбирают в соответствии с тяжестью нарушения функции печени у пациента. Нормализации функции ЖКТ способствуют адекватная инфузионная терапия, устранение нарушений кислотно-основного равновесия, коррекция гемодинамики и расстройств микроциркуляции.

Список литературы

1. Коноплицкая К.Л. Ферменты основного пути метаболизма этанола и их ингибиторы. — Киев: Наукова думка, 1992. — 116 с.
2. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. — К.: Вища школа, 1989. — 447 с.
3. Лудевиг Р., Лос К. Острые отравления: Пер. с нем. — Москва: Медицина, 1983. — 560 с.
4. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. — Москва: Медицина, 1999. — 411 с.
5. Могош Г. Острые отравления: Пер. с румынского. — Бухарест, 1984. — 579 с.
6. Суворов А.В. Справочник по клинической токсикологии. — Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 1996. — 173 с.
7. Сытинский И.А. Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему. — Москва: Медицина, 1980. — 192 с.
8. Rubin E., Miller K.W., Roth S.H. Molecular and Cellular Mechanisms of Alcohol and Anesthetics // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 1991. — Vol. 625. — 848 p.

Получено 08.09.12 □