

М.Д. Рябушко
**МЕХАНИЗМ ОТРАВЛЕНИЯ УГАРНЫМ ГАЗОМ
НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ**

Научный руководитель: ассист. Н.И. Славина
Кафедра патологической анатомии и судебной медицины
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

M.D. Ryabushko
**THE MECHANISM OF CARBON MONOXIDE POISONING AGAINST
THE BACKGROUND OF ALCOHOLIC INTOXICATION**

Tutor: assistant N.I. Slavina
Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Особый интерес с точки зрения судебной медицины представляет исследование вопроса сочетанного отравления угарным газом на фоне алкогольного опьянения. Понимание, в том числе и биохимических процессов, а также уточнение концентраций веществ, оказывающих непосредственное влияние на исход отравления, могут быть полезными при оценке тяжести химической травмы и дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: отравление, угарный газ, этанол, сочетанное отравление.

Resume. Of particular forensic interest is the study of co-morbid carbon monoxide poisoning with alcohol intoxication. Understanding of the biochemical processes as well as specification of the concentrations of the substances influencing the poisoning outcome could be helpful in the assessment of the chemical trauma severity and the differential diagnostics.

Keywords: poisoning, carbon monoxide, ethanol, combined poisoning.

Актуальность. Отравление угарным газом на одном из лидирующих мест в структуре смертности по миру. Чаще оно происходит на пожарах, где более ½ погибших в 2022 г. были в состоянии алкогольного опьянения. В Беларуси уже на начало 2023 г. так погибли 57 человек и все в состоянии опьянения. Поэтому остаётся актуальным изучение механизмов сочетанного отравления, влияния концентраций этанола на его исход. Полученные результаты могут быть полезны для оценки тяжести и дифдиагностики отравления.

Цель: изучить механизмы сочетанного отравления угарным газом и этанолом, определить благоприятную для его исхода концентрацию этанола.

Задачи:

1. Изучить механизм отравления угарным газом.
2. Изучить особенности метаболизма этанола в организме человека.
3. Определить возможные механизмы сочетанного отравления СО и этанолом.
4. Определить концентрацию этанола, которая способствует благоприятному исходу сочетанного отравления.

Материалы и методы. При подготовке работы были отобраны и проанализированы более 20 статей по рассматриваемой тематике, на основе полученных данных проведены математические расчёты и сформулировано заключение.

Результаты и их обсуждение. При связывании СО с гемоглобином (Hb) образуется стойкое соединение, не способное к транспорту O₂ – карбоксигемоглобин

(HbCO). В норме в организме образуется 1-2% HbCO из-за эндогенного CO. Количество HbCO – главный диагностический критерий факта и тяжести отравления [2].

Диссоциация HbCO в 3600 раз медленнее чем оксигемоглобина, что смещает кривую диссоциации и увеличивает сродство O₂ к Hb. В совокупности это приводит к гемической (транспортной) гипоксии [4]. При избыточном поступлении экзогенного CO 15-50% его связывается с иными гем-содержащими молекулами: миоглобином, цитохромоксидазами (в т.ч. P-450), каталазой, пероксидазой, что ведёт к тканевой гипоксии [3]. CO влияет на системы этих ферментов, а они задействованы в окислении экзогенного этанола.

Около 90% поступившего алкоголя элиминируется печенью, около 10% его выводится неизменённым другими органами.

Биотрансформация в печени протекает в два этапа. Первый – окисление до ацетальдегида тремя путями. Алкогольдегидрогеназный – основной путь (70-80% этанола) за счёт алкогольдегидрогеназы (АДГ). Повышение дозы экзогенного спирта уменьшает долю этого пути в биотрансформации [1].

Микросомальный путь обеспечивает микросомальная этанолокисляющая система (МЭОС) цитохромов P-450, активирующихся при концентрации этанола в крови > 0,1‰. Этанол активирует синтез P450 2E1 – ключевого фермента такого окисления, что ускоряет его же переработку. При включении МЭОС доля окисляемого ею спирта возрастает до 10-20%, а при повышении алкоголя в крови до 1,8-3,2‰ может возрасти до 60% [7]. МЭОС функционирует параллельно с АДГ. P450 2E1 участвует непосредственно в развитии окислительного стресса при употреблении этанола и при этом также – в начальной активации антиоксидантной защиты в клетках печени. Это необходимо учитывать при рассмотрении механизма сочетанных отравлений [5].

Каталазным путём (с помощью каталаз, оксидаз, пероксидаз) окисляется 2-10% спирта. Этот путь первостепенный для нервной системы. При хроническом употреблении алкоголя роль этого пути возрастает, т.к. участвующие в нём ферменты более активны чем АДГ.

Второй этап биотрансформации – окисление ацетальдегида до уксусной кислоты и превращение её в ацетил-КоА. В результате полного окисления его до CO₂ и H₂O происходит восстановление и включение в дыхательную цепь НАД и НАДФ, активация окислительного фосфорилирования, что ведёт к избыточному накоплению АТФ, а смещение энергетического баланса приводит к повышению синтеза лактата и жирных кислот. В совокупности это вызывает тканевую гипоксию.

При избытке промежуточных продуктов окисления этанола смещается энергетический баланс, что замедляет их же утилизацию и повышает концентрацию. Таким образом скорость окисления не зависит от времени и концентрации вещества. Исходя из этого можно предполагать, что при опьянении лёгкой степени (от 0,5 до 1,5‰) нет критического смещения энергетического баланса и этанол элиминируется быстрее чем при средней степени (от 1,5 до 2,5‰). При концентрации его > 2,5‰ происходит разобщение субстратного фосфорилирования и возрастает пагубное действие промежуточных продуктов за счёт повышения их концентрации.

CO имеет высокое сродство к Fe²⁺, которое содержат ферменты второго и тре-

тьего пути окисления этанола. СО образует с ними медленно диссоциирующие соединения, меняя активность и/или блокируя действие систем ферментов. Это позволяет говорить о тесной взаимосвязи протекающих при сочетанном отравлении процессов.

При избыточном поступлении СО связывается с цитохромом а3 и Р450, что ведёт к их блокированию и тканевой гипоксии. Повышение количества цитохрома Р450 способно отдалить её наступление, т.к. СО будет связываться с избытком ферментов. Это касается и каталазного пути окисления. Такой положительный эффект алкоголя будет наблюдаться лишь при его концентрации в крови не выше 1,5-2,5‰, при большей суммируются эффекты этанола и СО (развитие тканевой гипоксии по двум механизмам), что увеличивает вероятность смерти.

Седативный эффект алкоголя приводит к торможению нервных процессов и урежению дыхания, что способствует менее активному потреблению СО и снижению поступления О₂ в ткани. Однако, из-за угнетающего действия этанола потребность в О₂ снижается. Это способствует увеличению выживаемости при отравлении [6].

Выводы: сочетанное отравление СО и этиловым спиртом – взаимосвязанные на молекулярном уровне процессы.

Малые дозы алкоголя (концентрация в крови не выше 1,5-2,5 ‰,) благоприятно влияют на исход отравления СО за счёт баланса активации МЭОС и постоянной скорости элиминации и из-за замедления дыхания при седативном эффекте алкоголя. В больших дозах этанол усиливает токсическое действие СО, повышая риск смерти за счёт двойного механизма развития тканевой гипоксии.

Необходимо учитывать диапазон концентрации этанола, благоприятно влияющей на развитие тканевой гипоксии – это может облегчить оценку тяжести отравления и дифференциальную диагностику.

Литература

1. Зупанец, И.А. Фармацевтическая опека: клинико-фармацевтические аспекты применения алкоголя в медицине / И.А. Зупанец, Н.В. Бездетко, Л. В. Деримедведь // Провизор. – 2003. – № 4. – С. 5.
2. Искандаров, А.И. Токсикометрия при острых отравлениях угарным газом на фоне алкогольного опьянения / А.И. Искандаров, Б.А. Абдукаримов // Токсикологический вестник. – 2009. – № 4 (97). – С. 12 – 15.
3. Отравление монооксидом углерода (угарным газом) / под ред. Ю.В. Зобнина. – СПб: ИГМУ, 2011 – 86 с.
4. Судебно-медицинская экспертиза при отравлениях / А.А. Халиков, Ю.А. Большаков, Р.Б. Чернова [и др.]. – Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018 – 91 с.
5. Сутько, И.П. Роль изоформ цитохрома Р450 эндоплазматического ретикулула гепатоцитов в метаболизме этанола / И.П. Сутько, И.Н. Семененя, А.Г. Шляхтун // Гепатология и гастроэнтерология. – 2021. – № 2. – С. 132 – 137.
6. King, L.A. Effect of Ethanol in Fatal Carbon Monoxide Poisonings. / L.A. King // Human Toxicology. – 1983. – Vol. 1, № 2. – P. 157.
7. Teschke, R. Alcoholic liver disease: Alcohol metabolism, cascade of molecular mechanisms, cellular targets, and clinical aspects. / R. Teschke // Biomedicines. – 2018. – Vol. 4, № 6. – P. 106.