

Случай тяжелого поражения печени у ребенка 12 лет при намеренной передозировке парацетамола

С. С. Постников¹, Н. В. Теплова¹, Г. П. Брюсов¹, Т. Н. Комарова¹, А. Г. Румянцев¹, И. Н. Татарова¹,
Е. К. Донюш¹, Е. А. Цимбалова¹, М. Н. Костылева¹, А. Н. Грацианская¹, Р. В. Либчис²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ООО «Французский медицинский центр», Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время известно более 1200 лекарственных средств почти всех фармакологических классов, способных вызывать лекарственные поражения печени (ЛПП). Антибактериальные средства являются причиной почти половины (45 %) всех ЛПП. На втором месте находятся психотропные средства и анальгетики-антипиретики. И если ЛПП, обусловленные антимикробными препаратами, являются непреднамеренными и обычно – следствие недооценки врачами лекарственной патологии, то поражение печени, возникающее после приема психотропных средств или анальгетиков-антипиретиков, среди которых выделяется парацетамол, нередко является результатом их преднамеренного использования с суицидной целью на фоне депрессии как у взрослых, так и у подростков 12–17 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные болезни печени, парацетамол, депрессия, отравление лекарствами.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Case of severe liver damage in 12-year-old child with intentional overdose of paracetamol

S. S. Postnikov¹, N. V. Teplova¹, G. P. Brusov¹, T. N. Komarova¹, A. G. Rumyantsev¹, I. N. Tatarova¹,
E. K. Donush¹, E. A. Tsimbalova¹, M. N. Kostyleva¹, A. N. Gratsianskaya¹, R. V. Libcis²

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²French Dental Clinic, , Moscow, Russia

SUMMARY

Currently, more than 1200 drugs of almost all pharmacological classes are known that can cause drug-induced liver injury (DILI). Antibacterial agents are responsible for almost half (45 %) of all DILI. In second place are psychotropic drugs and analgesics-antipyretics. And if DILI caused by antimicrobial drugs are unintentional and usually the result of an underestimation of drug pathology by doctors, then liver damage that occurs after taking psychotropic drugs or antipyretic analgesics, among which paracetamol stands out, is often the result of their deliberate use for suicidal purposes against the background of depression both in adults and in adolescents 12–17 years of age.

KEYWORDS: drug-induced liver disease, paracetamol, depression, drug poisoning.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

С момента введения в практику в 1955 году парацетамол (para-acetaminophenol, АРАР) стал наиболее часто применяемым анальгетиком-антипиретиком в мире. Так, более 60 миллионов американцев ежедневно используют это лекарственное средство (ЛС) [1, 2]. В рекомендуемых дозах – менее 4 г в день и не более 3–5 дней подряд – парацетамол безопасен, однако случайная или намеренная передозировка и низкий терапевтический индекс ЛС могут стать причиной тяжелого повреждения печени. Первые два случая АРАР-гепатотоксичности со смертельным исходом, вызванным намеренной передозировкой, были описаны D. Davidson в 1966 году у взрослых [3]. Парацетамол является основной причиной острой печеночной недостаточности (ОПН) во многих западных странах и Японии и главной причиной необходимости пересадки печени. Так, в США с передозировкой парацетамола связано более 26 тысяч госпитализаций и почти

500 случаев смерти ежегодно [2, 4, 5]. При этом у 20–30 % госпитализированных взрослых пациентов передозировка парацетамола была намеренной [6], а в Великобритании эти цифры еще выше [7]. Подростки 12–17 лет в этих странах также часто используют парацетамол с суицидной целью, возможно, вследствие безрецептурной продажи [8]. При этом возраст суицидов стремительно снижается, все чаще это дети моложе 14 лет, из которых более половины – девочки [9].

Риск АРАР-гепатотоксичности заложен в особенностях фармакокинетики препарата. Парацетамол быстро всасывается в двенадцатиперстной кишке в пределах 30–45 минут после проглатывания. Парацетамол относится к группе ЛС с высоким печеночным клиренсом, всего 3 % экскретируется в неизменном виде. ЛС с высоким (более 50 %) уровнем биотрансформации обладают наибольшим гепатотоксическим потенциалом [10].

Существуют и целый ряд других условий, при которых тяжелая гепатотоксичность может быть обусловлена не только превышением дозы парацетамола или длительностью лечения [2, 5, 12].

Факторы риска тяжелой АРАР-гепатотоксичности

- Доза парацетамола 10–15 г (особенно на фоне предшествующего регулярного приема парацетамола или БАДов, обладающих гепатотоксичностью).
- Время до начала применения ацетилцистеина (N-ацетил-L-цистеин, НАС [АЦЦ]) более 10 часов (time to НАС более 10 часов).
- Одновременный прием ЛС, усиливающих всасывание парацетамола (метоклопрамид).
- Одновременный прием ЛС, ускоряющих биотрансформацию парацетамола за счет повышения активности CYP2E1 (фенобарбитал, карбамазепин, рифампицин);
- Одновременный прием статинов (у женщин) или фибратов.
- Сниженные запасы глутатиона при низком нутритивном статусе пациента, при снижении образования метионина (предшественника глутатиона) вследствие голодания с дефицитом витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, при полихимиотерапии, в пожилом возрасте (старше 65 лет).
- Увеличение активности CYP2E1 при ожирении на фоне неалкогольной жировой дистрофии печени, при дефиците белка в диете, при регулярном приеме алкоголя даже в умеренных дозах, при курении, при наличии генного полиморфизма CYP2E1 (более высокая активность – у европеоидов).

Основной механизм АРАР-гепатотоксичности обусловлен прямым повреждением клеточных структур (главная мишень – митохондриальные белки) метаболитом парацетамола NAPQI с их дисфункцией и смертью клетки – некрозом гепатоцита (метаболический тип ЛПП) [17]. Важно, что связывание с митохондриальными белками сопровождается митохондриальным оксидативным стрессом (ОС) и коррелирует с гепатотоксичностью. Печеночные макрофаги (клетки Купфера) и инфильтрирующие клетки (нейтрофилы, моноциты) активируются при воспалении, вызванном некрозом гепатоцитов, и могут быть внешним источником продуктов ОС, которые проникают сначала в сосудистое русло, а затем – в гепатоциты, вызывая в них митохондриальный ОС.

Помимо повреждения митохондрий, значительную роль в генезе АРАР-гепатотоксичности играют и другие клеточные органеллы – лизосомы [4, 18]. Лизосомы содержат большое количество двухвалентного железа, играющего важную роль в возникновении ОС – одного из ведущих механизмов гепатотоксичности. Регулируя содержание железа и посредством этого ОС, лизосомы таким образом могут модулировать АРАР-гепатотоксичность. Показано, что под влиянием внешних продуктов ОС железо может высвобождаться из лизосом и перемещаться при помощи специального переносчика

(mitochondrial Ca²⁺ and Fe²⁺ uniporter, MCFU) в митохондрии, внося свой вклад в АРАР-повреждение печени [18].

Проявления и динамика гепатотоксичности, связанной с передозировкой парацетамола, имеют определенную стадийность [1, 5].

I стадия (первые 24 часа после передозировки) характеризуется неспецифической симптоматикой – тошнота, рвота, боли в животе, недомогание, заторможенность (сонливость). Уровень ферментов (АЛТ, АСТ) обычно в пределах нормы, но при значительной передозировке может повышаться через 8–12 часов.

II стадия (24–72 часа) иногда называется латентной, так как может проявляться мнимым улучшением – исчезновением (ослаблением) симптоматики, наблюдавшейся в I стадии. Однако именно в этой стадии начинается значительный подъем уровня аминотрансфераз, отмечается увеличение и болезненность печени, примерно в 2 % случаев – появление желтухи и кровоточивости (коагулопатия). У 50–80 % пациентов с острой печеночной недостаточностью выявляется также острая почечная недостаточность за счет тубулярного некроза вследствие выведения через почки продуктов некроза гепатоцитов, NAPQI и дефицита почечного глутатиона по типу гепаторенального синдрома. У 0,3–5,0 % пациентов выявляется острый панкреатит.

III стадия (в пределах 72–96 часов) характеризуется возвратом симптоматики I стадии (тошнота, рвота, боли в животе) с углублением нарушения сознания (печеночная энцефалопатия), дальнейшим ростом аминотрансфераз (более 3000 МЕ/л), выраженной гипогликемией и гипokoагуляцией при декомпенсированном лактат-ацидозе. В этой стадии погибают большинство пациентов от полиорганной недостаточности, которых спасти может только экстренная пересадка печени.

IV стадия (после 96 часов) – восстановление при благоприятном исходе, и, судя по гистологической картине, оно может занять несколько месяцев, однако при этом не формируется ни хронического гепатита, ни цирроза.

Наиболее частым клинико-морфологическим вариантом АРАР-гепатотоксичности является острый гепатит (гепатоцеллюлярный тип), при котором смертность может достигать 10 %, если R больше 5 (R = АЛТ/АСТ). Реже (около 2 % случаев) наблюдается гепато-холестатический вариант (с желтухой).

Течение ЛПП может быть острым (включая фульминантный гепатит) и хроническим: изменение лабораторных показателей более 3 месяцев для гепатоцеллюлярного типа и более 6 месяцев – для гепатохолестатического (желчные ходы восстанавливаются медленнее).

Рекомендуемое лечение

Активированный уголь ограничивает всасывание парацетамола, если применяется в первые 4 часа после острой передозировки. После этого времени его эф-

фективность теряется [17]. Доказанным эффективным средством для лечения лекарственного гепатита, вызванного парацетамолом, является N-ацетил-L-цистеин (НАС, АЦЦ), который деацетилируется в печени и освобождает L-цистеин – аминокислоту, необходимую для синтеза глутатиона. Глутатион не только связывает NAPQI, но и удаляет реактивные формы кислорода в митохондриях, ослабляя губительный для гепатоцитов оксидативный стресс. Кроме того, АЦЦ уменьшает воспаление в печени, вызванное некрозом гепатоцитов, снижая хемотаксис лейкоцитов и подавляя экспрессию транскрипционного ядерного фактора (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B). Помимо гепатопротективного, у АЦЦ есть также нефропротективный эффект (восстановление почечного глутатиона). АЦЦ может применяться внутривенно или перорально в зависимости от ментального статуса пациента. При внутривенном введении сначала дается нагрузочная доза 150 мг/кг в 200 мл физраствора в течение часа, затем 50 мг/кг – в 500 мл физраствора следующие 4 часа и 100 мг/кг – в 1 л физраствора в оставшееся время суток. Перорально или через назогастральный зонд (из-за неприятного вкуса и запаха) нагрузочная доза составляет 140 мг/кг, спустя 4 часа – 70 мг/кг каждые 4 часа с общим числом 18 доз. Применение АЦЦ может быть прекращено при нулевых значениях концентрации парацетамола в сыворотке крови и нормализации трансаминаз [1]. Ключевое условие эффективного применения АЦЦ – начало введения в первые 10 часов после передозировки, в этом случае вероятность тяжелой гепатотоксичности минимальна (5–10%). Если введение АЦЦ начато позже 10 часов после приема последней дозы парацетамола, вероятность тяжелой гепатотоксичности увеличивается до 20–30%, что объясняется быстрым истощением клеточного глутатиона [13]. Вместе с тем допускается, что протективная роль АЦЦ полностью утрачивается только после 24 часов от начала его применения [5, 12]. Побочные эффекты при использовании АЦЦ (3–30%) не являются жизнеугрожающими и могут включать проявления со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, запор при пероральном приеме) или анафилактические реакции (гипотензия, бронхоспазм, зуд, крапивница, отек Квинке) в начале инфузии [7, 17].

Другим донатором глутатиона является S-аденозилметионин (адеметионин), который в результате ряда преобразований в печени также образует цистеин и далее – глутатион. Кроме того, адеметионин за счет стимуляции нейромедиаторов обладает антидепрессивным эффектом, который бывает востребован в случае применения парацетамола с суицидальной целью. Вместе с тем получение глутатиона из АЦЦ и адеметионина происходит при их биотрансформации в уже скомпрометированной печени. В этой связи вызывает интерес появление в арсенале реаниматологов готового препарата глутатион (лиофилизата для приготовления раствора), что позволяет оказывать помощь, не перегружая пострадавшую печень. Однако для применения глутатиона у детей пока существуют возрастные ограничения (не разрешен до 18 лет).

Уровень глутатиона повышает и растительный препарат силимарин, который к тому же обладает антиоксидантным эффектом [12].

Возможным способом патогенетического лечения при отравлении парацетамолом может стать подавление его метаболизма путем ингибирования ключевого фермента CYP2E1 с помощью, например, изониазида, принятого на фоне отравления [2].

Относительно применения глюкокортикостероидов (ГКС) при АРАР-гепатотоксичности не существует общепринятого мнения ввиду недостатка больших проспективных исследований [8, 10]. Для назначения ГКС нет прямых показаний, поскольку АРАР-гепатотоксичность не связана с гиперчувствительностью, но, учитывая, что ГКС стимулируют обезвреживающую функцию печени, они рекомендуются всем пациентам с высокой степенью активности лекарственного гепатита (при 8–10-кратном повышении АЛТ/АСТ). К тому же у трети больных с ОПН имеется сопутствующая надпочечниковая недостаточность [9, 20]. Вместе с тем применение ГКС не улучшает показателей общей выживаемости при ЛПП, а при тяжелых поражениях печени даже ухудшает их [10].

Трансплантация печени считается единственным выходом для пациентов с передозировкой парацетамола, у которых состояние ухудшается, несмотря на все принятые меры. При этом выживаемость составляет 73%, но в случае намеренной передозировки перед пересадкой печени необходимо оценить психиатрические и психологические проблемы пациента и уровень семейной поддержки, так как остается вероятность повторной суицидальной попытки и после трансплантации [17].

Предикторы повторной попытки суицида – депрессия (суицидальные мысли), алкоголь, низкая академическая успеваемость, психосоциальные стрессы, такие как социальная изоляция, издевательства, конфликты в семье или школе. Кроме того, у подростков, склонных к суициду, наблюдается низкая приверженность к последующим назначениям, связанным с трансплантацией, особенно к иммуносупрессивной терапии, содержащей преднизолон (дисморфофобия) [1, 9]. Вместо пересадки печени (целого органа или части его) перспективным считается использование в будущем трансфузии человеческих или свиных гепатоцитов через портальную вену для плазматификации [15].

Прогноз

В целом считается, что дети лучше взрослых справляются с ОПН, вызванной парацетамолом, вследствие большей массы печеночных клеток и их лучшей способности к регенерации. Ближайший прогноз определяется не только тяжестью поражения печени (особенно в сочетании с желтухой любой степени), но и степенью вовлечения почек.

В общем, при нетяжелых медикаментозных поражениях печени впоследствии редко формируется постнекротический цирроз или хронический гепатит. При достаточно массивном некрозе печеночных клеток требуется дли-

тельное активное наблюдение, включающее сканирующие методы (УЗИ, радиоизотопные исследования) и, возможно, биопсию, чтобы избежать хронизации процесса.

В ходе амбулаторного наблюдения отслеживаются уровни АЛТ, АСТ, ЩФ, общего билирубина, сохранение повышенного уровня которых через 3 месяца от начала ЛПП является значимым предиктором хронизации процесса, а низкие цифры общего белка и высокие значения МНО (международное нормализованное отношение) могут свидетельствовать об угрожающей печеночной недостаточности [10]. Более обнадеживающими являются наблюдения, в соответствии с которыми нехолестатические типы ЛПП крайне редко формируют цирроз, а печеночные показатели нормализуются в течение 2–3 лет. Вместе с тем описаны и случаи декомпенсированного цирроза [12].

Клинический случай

Мы наблюдали случай тяжелой гепатотоксичности вследствие намеренной передозировки парацетамола.

Девочка, 12 лет, поступила 13.05.21 в ОРИТ РДКБ с направляющим диагнозом «отравление неопиоидными анальгезирующими, жаропонижающими и противоспазматическими средствами».

Из расспроса родителей: после конфликта в школе девочка преднамеренно в ночь с 10.05 на 11.05 (с 00 до 02 часов) приняла в несколько приемов 35 таблеток (17,5 г) парацетамола. Вначале наблюдались тошнота и боли в животе, а в 6 часов утра 11.05 – рвота. После признания в суицидальной попытке в 15:00 11.05.21 поступила в местную больницу в тяжелом состоянии при сохраненном сознании, где были проведены промывание желудка, инфузионная терапия, введение ацетилцистеина 900 мг (вес пациентки – 51 кг), после чего ребенок был переведен в РДКБ.

Соматический статус при поступлении в ОРИТ

Состояние тяжелое за счет интоксикации, сознание ясное. Кожные покровы чистые. Дыхание самостоятельное, везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС – 88 в минуту, АД – 115/68. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии, печень определяется у края реберной дуги, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Стул задержан. Диурез в прошлые сутки достаточный: выпито и введено внутривенно 3500 мл, выделено 3360 мл. Отмечается высокая лабораторная активность, отражающая вовлечение в процесс, кроме печени, также почек, поджелудочной железы и умеренную кардиотоксичность.

- Печень: АЛТ – 9569 ЕД/л, АСТ – 9980 ЕД/л, ЛДГ общая – 11687 ЕД/л, билирубин общий – 23,6 мкмоль/л, билирубин прямой – 11,32 мкмоль/л, аммиак – 297,3 мкмоль/л, ГГТП – 73 ЕД/л, коагулопатия (умеренная гипокоагуляция) АПШ – 56%, Д-димер – 1118 нг/л.
- Поджелудочная железа: глюкоза – 10,3 ммоль/л, альфа-амилаза общая – 1527,7 МЕ/л, липаза – 177,6 ЕД/л.
- Почки: СКФ – 22 мл/мин, мочевины – 5,84 ммоль/л, креатинин – 86,16 мкмоль/л, NGAL – липокалин, ас-

социированный с желатиной нейтрофилов, – один из самых информативных показателей поражения проксимальных канальцев – 192,1 нг/л.

- Общий анализ мочи: белок – 0,64 г/л, лейкоциты – 18–20 в поле зрения, удельный вес – 1017, реакция кислая.
- Сердце: КФК – 276 МЕ/л. ЭКГ: эктопический нижний правопредсердный ритм, ЧСС – 54–59, начальные признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса. По данным Эхо-КГ, снижения сократительной способности миокарда нет.

Психолого-психиатрический статус

Психолог: обследуемая полностью правильно ориентирована, в беседе не заинтересована. Настроение характеризует как «безразличное», «мне все равно». Рассказывает, что «после предательства подруги» выпила 35 таблеток парацетамола «с целью умереть». Со стороны эмоционально-волевой сферы на первый план выступает стойкое снижение настроения, чувство одиночества, склонность к аутоагрессии, повышенный уровень суицидального риска.

Психиатр: во время беседы контактирует, ориентирована в месте и времени, правильно отвечает на вопросы. Фон настроения понижен, с преобладанием тоскливого аффекта. Критика к своему поведению частичная. Диагноз: депрессивный эпизод средней тяжести, суицидальная попытка. В настоящее время в медикаментозном (психотропными препаратами) лечении не нуждается.

После получения вышеизложенных сведений был поставлен диагноз: острое преднамеренное отравление парацетамолом, острый токсический гепатит, острая печеночная недостаточность, острое почечное повреждение (RIFLE стадия I – injury), умеренные нарушения (клинически незначимые) поджелудочной железы и сердца. Депрессивный синдром средней тяжести, суицидальная попытка.

Лечение: преднизолон 30 мг 3 раза в сутки внутривенно, адеметионин 400 мг раз в сутки, орнитин 40 мл внутривенно раз в сутки, панкреатин 10000 МЕ 3 раза в сутки, лактулоза 30 мл, цефтазидим 1 г 3 раза в сутки (угроза бактериальных осложнений). Учитывая умеренную гиперкоагуляцию, вводилась свежесзамороженная плазма (СЗП) 15–20 мг/кг в сутки в два приема и антитромбин III (АТШ) 1000 ЕД струйно.

На фоне проводимой терапии состояние постепенно улучшалось, при этом наметился параллелизм между улучшением лабораторных показателей и психологическим состоянием. После нормализации показателей коагуляции было отменено введение СЗП и АТШ. Было прекращено также применение антибиотиков.

Повторная консультация психолога 17.05.21

Пациентка на контакт идет не сразу. Говорит, что в настоящий момент чувствует себя хорошо. Категорически отрицает в настоящем суицидальные мысли. Периодически улыбается, реагирует на юмор. Активно строит планы.

Неделю спустя на фоне проводимой терапии и ввиду продолжающегося снижения аминотрансфераз (АЛТ – 271

ЕД/л, АСТ – 67 ЕД/л), нормализации уровней креатинина, мочевины и глюкозы, а также купирования кардиотоксических проявлений ребенок был переведен на амбулаторное лечение по месту жительства с рекомендациями продолжить лечение адеметионином и панкреатином до полной нормализации лабораторных показателей (аминотрансфераз, липазы, альфа-амилазы, аммиака, гамма-глутамилтранспептидазы [ГГТП]).

С матерью девочки была проведена беседа, в ходе которой даны рекомендации по обращению за специализированной помощью по месту жительства. Объяснены риски, связанные с отказом от психиатрической и психотерапевтической помощи, мать была настроена на обращение к специалистам.

Обсуждение

Представленный случай суицидальной попытки по своим характеристикам во многом совпадает с зарубежными данными: и сам способ ухода из жизни (прием почти 18 г парацетамола) на фоне эпизода депрессии, возраст моложе 14 лет, женский пол [7].

«Взрослый» тип метаболизма парацетамола устанавливается к 12 годам: 80 % парацетамола при участии глюкуронилтрансферазы и сульфотрансферазы (26 %) конвертируется в неактивные парацетамолглюкурониды (49 %) и парацетамолсульфаты, которые выводятся с мочой [2, 11]. 17 % парацетамола подвергается оксидации при участии главным образом CYP2Y1 (в меньшей степени CYP1A2 и CYP3A4) с образованием высоко-реактивного гепатотоксического метаболита ацетил-р-бензохинолина (N-acetyl-p-benzoquinone imine, NAPQI), который в обычных условиях (терапевтические дозы не более 3 дней подряд) конъюгируется с глутатионом спонтанно (напрямую) или при участии глутатион-S-трансферазы, формируя нетоксичные меркаптаты и цистеиновые соединения с последующей экскрецией почками [2, 5, 12]. Участвуют в детоксикации NAPQI также миелопероксидаза и COX-1, однако их клиническое значение неясно [1].

Рекомендуемые дозы парацетамола пациентам с 12 лет и старше: максимальная разовая доза – 1 г, максимальная суточная доза – 4 г, не более 3 дней подряд [13]. Ограничение срока применения связано, по-видимому, с тем, что, как было показано в проспективных исследованиях на здоровых добровольцах, прием парацетамола в рекомендуемых дозах 4 г в сутки на протяжении 14 дней сопровождался в 31–42 % случаев подъемом трансаминаз (более чем трехкратным превышением нормальных значений) без признаков ОПН [14–16]. Это свидетельствует, на наш взгляд, об ограниченных запасах глутатиона или о субклинической дисфункции митохондрий, что делает их более чувствительными к повреждению ЛС.

Известно, что одномоментный прием 15–25 г парацетамола при отсутствии своевременной помощи и (или) наличие факторов риска, приведенных выше, заканчивается смертью в 25 % случаев [21–23]. В нашем случае тоже все могло закончиться печально: помощь

отсрочена на 15 часов в связи с неспецифической по началу симптоматикой (I стадия отравления) – тошнота, рвота, боли в животе, а также поздним признанием девочки в суицидальной попытке. К тому же введенная в местной больнице нагрузочная доза АЦЦ оказалась ниже рекомендуемой (150 мг/кг) – 900 мг (при 51 кг веса у пациентки).

Отступлением от рекомендаций являлось также назначение антибиотиков (цефтазидима). Видимо, принимались во внимание лабораторные данные (лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, повышение прокальцитонина и СРБ), а не патогенетические особенности поражения печени. Дело в том, что для гепатоцеллюлярного типа ЛПП, как в нашем случае, характерна высокая степень воспаления в печени как следствие некроза гепатоцитов, выявляемого при биопсии (некробиопсии). Реакцией на воспаление и является активация неспецифических маркеров воспаления [24, 25].

В наблюдаемом случае были отмечены некоторые особенности АРАР-гепатотоксичности. Обычно при тяжелом поражении печени отмечается гипокоагуляция, а при тромбиновом времени более 180 с пациенты погибают. У нашей пациентки при поступлении (3-и сутки от начала отравления) были признаки умеренной гиперкоагуляции (снижение АТIII и высокие цифры Д-димеров). Грубо не нарушалась белково-синтетическая функция печени – уровни общего белка и альбумина, одного из самых чувствительных маркеров гепатотоксичности, на всем протяжении пребывания в РДКБ оставались в пределах нормы (соответственно 69–78 г/л и 43–47 %). Для АРАР-гепатотоксичности характерен гепатоцеллюлярный тип ЛПП. Однако, несмотря на отсутствие явной желтухи, холестатический компонент все же наблюдался: повышение ГГТП, общего и прямого билирубина; желтушное окрашивание сыворотки. При парацетамоловом гепатите и развитии гепаторенального синдрома принято говорить о поражении канальцев (тубулярный некроз) [26]. Вместе с тем у нашей пациентки пострадали и клубочки (СКФ – 22 мл/мин). На вовлечение поджелудочной железы при АРАР-гепатотоксичности было обращено внимание еще при первом описании передозировки парацетамола с суицидальной целью [3], но в тех двух случаях отмечалась выраженная гипогликемия (активация бета-клеток?), а у нашей пациентки – гипергликемия (подавление бета-клеток?). Нам не встретилось упоминания о кардиотоксичности супердозы парацетамола. Между тем кардиотоксичность выявилась в нашем наблюдении в виде повышения креатинкиназы (креатинфосфокиназа [КФК]), нарушения ритма и выраженных изменений в миокарде, которые нормализовались в ходе лечения.

Заключение

Частое использование парацетамола в качестве средства для суицида в западных странах и США привело FDA к решению об ограничении содержания парацетамола до 325 мг в рецептурных, комбинированных с опиоидами препаратах [17].

Учитывая особенности использования подростками, стоит рассмотреть возможность введения для этой возрастной категории ограничений на продажу парацетамола (подобно действующим ограничениям на продажу табака и алкоголя), поскольку в РФ зарегистрировано более 100 препаратов, содержащих парацетамол в дозе от 120 до 1000 мг.

Список литературы / References

- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013; 17 (4): 587–viii. DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.005.
- McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: Recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res*. 2013; 30 (9): 2174–2187. DOI: 10.1007/s11095-013-1007-6.
- Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J*. 1966; 2 (5512): 497–499. DOI: 10.1136/bmj.2.5512.497.
- Moles A, Torres S, Baulies A, Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC. Mitochondrial-Lysosomal Axis in Acetaminophen Hepatotoxicity. *Front Pharmacol*. 2018; 9: 453. Published 2018 May 15. DOI: 10.3389/fphar.2018.00453.
- Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pysopoulos N. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: A Comprehensive Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016; 4 (2): 131–142. DOI: 10.14218/jcth.2015.00052
- Bliden M, Paramore LC, Shah D, Ben-Joseph R. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014; 7 (3): 341–348. DOI: 10.1586/17512433.2014.904744.
- Graudins A. Paracetamol poisoning in adolescents in an Australian setting: Not quite adults. *Emergency Medicine Australasia* [Internet]. Wiley; 2015 Mar 5; 27 (2): 139–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1742-6723.12373>
- Woolbright BL, Ramachandran A, McGill MR, et al. Lysosomal instability and cathepsin B release during acetaminophen hepatotoxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012; 111 (6): 417–425. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2012.00931.x.
- Hayden JC, Kelly L, McNicholas F. A clinician's guide to self-poisoning with paracetamol in youth: The what, when and why? *Acta Paediatr*. 2020; 109 (11): 2237–2242. DOI: 10.1111/apa.15414.
- EASL clinical guidelines: drug-induced liver injury. *Journal of hepatology* 2019 vol. 70: 1222–1261
- Cummings AJ, King ML, Martin BK. A kinetic study of drug elimination: the excretion of paracetamol and its metabolites in man. *Br J Pharmacol Chemother*. 1967; 29 (2): 150–157. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1967.tb01948.x.
- Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296 (1): 87–93. DOI: 10.1001/jama.296.1.87.
- Большая российская энциклопедия лекарственных средств. Ремедиум. 2001. Big Russian Encyclopedia of Medicines. Remedium. 2001.
- Herndon CM, Dankenbring DM. Patient perception and knowledge of acetaminophen in a large family medicine service. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014; 28 (2): 109–116. DOI: 10.3109/15360288.2014.908993.
- Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy*. 2007; 27 (9): 1219–1230. DOI: 10.1592/phco.27.9.1219.
- Xie Y, McGill MR, Dorko K, et al. Mechanisms of acetaminophen-induced cell death in primary human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014; 279 (3): 266–274. DOI: 10.1016/j.taap.2014.05.010
- Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: An updated review. *Arch Toxicol*. 2015; 89 (2): 193–199. DOI: 10.1007/s00204-014-1432-2.
- Jaeschke H, McGill MR, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: Lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metab Rev*. 2012; 44 (1): 88–106. DOI: 10.3109/03602532.2011.602688.
- Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, et al. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: Results from the DILIN prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53 (2): 182–189. DOI: 10.1097/mpg.0b013e31821d6cfd.
- MacLaren R. Hepatic and cholestatic diseases. *Drug-induced diseases. Prevention, detection and management*. Bethesda, 2010: chapter 40, p. 771–800.
- Маркова И. В., Калинин В. И. Педиатрическая фармакология. Медицина. Ленинград. 1987. Markova I. V., Kalinicheva V. I. Pediatric pharmacology. Medicine. Leningrad 1987.
- Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology*. 2006; 44 (6): 1581–1588. DOI: 10.1002/hep.21424.
- Gulati K, Reshi MR, Rai N, Ray A. Hepatotoxicity: Its Mechanisms, Experimental Evaluation and Protective Strategies. *Am J Pharmacol*. 2018; 1 (1): 1004.
- Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf*. 2007; 30 (4): 277–294. DOI: 10.2165/00002018-200730040-00001.
- de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: A population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58 (1): 71–80. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x.
- Rumack BH, Peterson RG. Acetaminophen overdose: Incidence, diagnosis, and management in 416 patients. *Pediatrics*. 1978; 62 (5 Pt 2 Suppl): 898–903.
- Rossi S, Assis DN, Awasare M, et al. Use of over-the-counter analgesics in patients with chronic liver disease: Physicians' recommendations. *Drug Saf*. 2008; 31 (3): 261–270. DOI: 10.2165/00002018-200831030-00007.

Статья поступила / Received 09.07.2023
Получена после рецензирования / Revised 13.07.2023
Принята в печать / Accepted 28.07.2023

Сведения об авторах

Постников Сергей Сергеевич, кафедра клинической фармакологии лечебного факультета¹. E-mail: elixin@list.ru. ORCID: 0000-0001-8468-6959
Теплова Наталья Вадимовна, д.м.н., проф., доцент, зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета¹. ORCID: 0000-0003-4259-0945
Брюсов Глеб Павлович, ОСП «Российская детская клиническая больница»¹
Комарова Татьяна Николаевна, ОСП «Российская детская клиническая больница»¹
Румянцев А. Г., ОСП «Российская детская клиническая больница»¹
Татарова И. Н., ОСП «Российская детская клиническая больница»¹
Донюш Е. К., ОСП «Российская детская клиническая больница»¹
Цимбалова Е. А., ОСП «Российская детская клиническая больница»¹
Костылева Мария Николаевна, кафедра клинической фармакологии лечебного факультета, ОСП «Российская детская клиническая больница»¹. E-mail: kostyleva_m_n@rdkb.ru. ORCID: 0000-0002-7656-1539
Грацианская Анна Николаевна, кафедра клинической фармакологии лечебного факультета¹. E-mail: annagrats@rambler.ru
Либсис Роман Витальевич, врач стоматолог-хирург². E-mail: Romanini@inbox.ru

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва
²ООО «Французский медицинский центр», Москва

Автор для переписки: Постников Сергей Сергеевич. E-mail: elixin@list.ru

About authors

Postnikov Sergey S., Dept of Clinical Pharmacology of Faculty of Medicine¹. E-mail: elixin@list.ru. ORCID: 0000-0001-8468-6959
Teplova Natalya V., DM Sci (habil.), professor, associate professor, head of Dept of Clinical Pharmacology of Faculty of Medicine¹. ORCID: 0000-0003-4259-0945
Bryusov Gleb P., Russian Children's Clinical Hospital¹
Komarova Tatyana N., Russian Children's Clinical Hospital¹
Rumyantsev A. G., Russian Children's Clinical Hospital¹
Tatarova I. N., Russian Children's Clinical Hospital¹
Donyush E. K., Russian Children's Clinical Hospital¹
Tsimbalova E. A., Russian Children's Clinical Hospital¹
Kostyleva Maria N., Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine, Russian Children's Clinical Hospital¹. E-mail: kostyleva_m_n@rdkb.ru. ORCID: 0000-0002-7656-1539
Gratsianskaya Anna N., Dept of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine¹. E-mail: annagrats@rambler.ru
Libsis Roman V., dentist-surgeon². E-mail: Romanini@inbox.ru

¹Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia
²French Dental Clinic, , Moscow, Russia

Corresponding author: Postnikov Sergey S. E-mail: elixin@list.ru

Для цитирования: Постников С. С., Теплова Н. В., Брюсов Г. П., Комарова Т. Н., Румянцев А. Г., Татарова И. Н., Донюш Е. К., Цимбалова Е. А., Костылева М. Н., Грацианская А. Н., Либсис Р. В. Случай тяжелого поражения печени у ребенка 12 лет при намеренной передозировке парацетамола. Медицинский алфавит. 2023; (18): 28–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-18-28-33>

For citation: Postnikov S.S., Teplova N.V., Brusov G.P., Komarova T.N., Rumyantsev A.G., Tatarova I.N., Donush E.K., Tsimbalova E.A., Kostyleva M.N., Gratsianskaya A.N., Libicis R.V. Case of severe liver damage in 12-year-old child with intentional overdose of paracetamol. *Medical alphabet*. 2023; (18): 28–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-18-28-33>