

Парацетамол – и друг, и враг: что должен знать педиатр? Клинический случай

И.Н. Захарова¹, И.В. Бережная^{✉1}, Н.Г. Сугян^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Химкинская больница», Химки, Россия

Аннотация

Одним из наиболее распространенных побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств, является гепатотоксичность. Наиболее часто тяжелое лекарственное поражение печени вызывает ацетаминофен (парацетамол), поскольку относится к категории безрецептурных препаратов. Парацетамол – безопасное и эффективное средство у детей и подростков при применении в терапевтических дозах, но с другой стороны является наиболее распространенной причиной острой печеночной недостаточности у детей (21% случаев) и взрослых (40%) при передозировке. Клиническая картина токсического поражения печени зависит от прошедшего после приема парацетамола времени и его количества. Симптомы поражения печени не всегда очевидны, но могут стремительно развиваться со 2 по 5-е сутки после отравления. В статье приведено клиническое наблюдение непреднамеренной передозировки парацетамола у девочки-подростка при несоблюдении дозы и режима приема.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, парацетамол, передозировка парацетамола, ацетаминофен, отравление, дозосберегающий эффект

Для цитирования: Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г. Парацетамол – и друг, и враг: что должен знать педиатр? Клинический случай. Педиатрия. Consilium Medicum. 2024;3:223–229. DOI: 10.26442/26586630.2024.3.202961

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Paracetamol is both a friend and a foe: What should a pediatrician know? A clinical case

Irina N. Zakharova¹, Irina V. Berezhnaya^{✉1}, Narine G. Sugian^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Khimki Hospital, Khimki, Russia

Abstract

One of the most common drug-related side effects is hepatotoxicity. The most common cause of severe drug-induced liver injury is acetaminophen (paracetamol), as it is an over-the-counter drug. Paracetamol is safe and effective in children and adolescents at therapeutic doses; however, it is the leading cause of acute liver failure in children (21% of cases) and adults (40%) with overdose. The clinical presentation of toxic liver damage depends on the time elapsed after taking paracetamol and its dose. Symptoms of liver damage are not always obvious but can develop rapidly from day 2 to day 5 after poisoning. The article presents a clinical case of an unintentional overdose of paracetamol in a teenage girl due to non-compliance with the dose and regimen.

Keywords: drug-induced liver injury, hepatotoxicity, paracetamol, acetaminophen, paracetamol overdose, poisoning, dose-sparing effect

For citation: Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugian NG. Paracetamol is both a friend and a foe: What should a pediatrician know? A clinical case. Pediatrics. Consilium Medicum. 2024;3:223–229. DOI: 10.26442/26586630.2024.3.202961

По данным Всемирной организации здравоохранения, побочные эффекты лекарственных средств (ЛС), или нежелательные эффекты (НЭ), представляют собой «реакцию на ЛС, которая является вредной и непреднамеренной и возникает при дозах, используемых у людей для профилактики, диагностики или терапии заболеваний и/или для модификации физиологических функций» [1]. По данным разных источников, частота НЭ составляет 6–20%. Около 10–20% зарегистрированных случаев НЭ приходится на госпитализированных пациентов, что является причиной продления срока пребывания в стационаре [2, 3].

Возникновению НЭ могут способствовать многие факторы, связанные с пациентом, с самим медикаментом или заболелением [4–6].

Одним из наиболее распространенных побочных эффектов, связанных с приемом ЛС, является гепатотоксичность. Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% всех побочных реакций, обусловленных применением фармакологических препаратов [7].

В 2011 г. на заседании международной экспертной рабочей группы предложено новое определение ЛПП, основанное на следующих критериях [8, 9]:

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бережная Ирина Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru

Захарова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. врач России. E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача ГБУЗ МО «Химкинская больница». E-mail: narine6969@mail.ru

✉ **Irina V. Berezhnaya** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: berezhnaya-irina26@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2847-6268

Irina N. Zakharova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4200-4598

Narine G. Sugian – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Khimki Hospital. E-mail: narine6969@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2861-5619

- бессимптомное повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) ≥ 5 верхних границ нормы (ВГН);
- повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) ≥ 2 ВГН при отсутствии известной патологии костей, приводящей к повышению уровня ЩФ (в частности, при сопутствующем повышении концентрации γ -глутамилтрансферазы – ГГТ);
- повышение уровня общего билирубина >2 ВГН в сочетании с любым повышением показателей других печеночных тестов;
- повышение активности АСТ или АЛТ <5 ВГН в сочетании с симптомами.

ЛПП у детей встречается редко, но эти поражения потенциально смертельные. В крупное исследование, изучающее ЛПП у детей, включены 2533 ребенка в возрасте 13–17 лет с острым поражением печени. Исследование сосредоточено на наиболее распространенных гепатотоксичных препаратах (парацетамол и албендазол). Среднее время между приемом препарата и появлением симптомов составило 25,4 ч в группе, получавшей парацетамол, и 21,6 дня в группе, получавшей албендазол. При оценке типа поражения печени выявлено, что у 70% пациентов наблюдались гепатоцеллюлярный тип поражения (в основном токсичность парацетамола), у 11% – холестатический и у 19% – смешанный (связанный с албендазолом); рис. 1 [10].

Наиболее часто тяжелое ЛПП вызывает парацетамол, поскольку относится к категории безрецептурных препаратов.

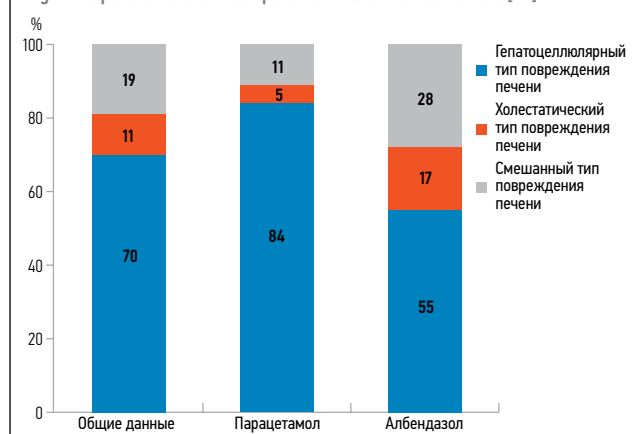
Парацетамол (ацетаминофен, N-ацетил-п-аминофенол) является самым популярным обезболивающим и жаропонижающим средством в мире, препарат входит в клинические рекомендации терапии лихорадки у детей с 1955 г. Большинство родителей и педиатров в настоящее время считают, что использование парацетамола у младенцев и детей безопасно, пропагандируя широкое использование препарата в этой популяции. Использование парацетамола в педиатрических популяциях в настоящее время превышает 90% [11, 12]. Систематический обзор (2021 г.) национальных и международных клинических рекомендаций показывает, что парацетамол – единственный препарат, рекомендованный всеми руководствами, и 17 из них отдают ему предпочтение перед ибупрофеном [13, 14].

Кроме того, парацетамол считается более безопасным препаратом по сравнению с препаратами группы нестероидных противовоспалительных препаратов, особенно с точки зрения снижения риска нарушения функции почек, поражения слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и возникновения бронхоспазма. Данные международного мониторинга безопасности ЛС показали, что для парацетамола относительные риски развития НЭ составляют в среднем 2,8–3,1%, причем они тем выше, чем младше ребенок [15]. Парацетамол наиболее часто является препаратом выбора при головной боли и/или лихорадке у беременных женщин, однако данные его фармакокинетики показывают, что он проникает через плаценту и может оказывать негативное воздействие на эндоканнабиноидную систему, которая отвечает за передачу болевого сигнала в центральной нервной системе [16].

Несмотря на то, что парацетамол используется во всем мире как эффективный и безопасный анальгетик и антипиретик, его применение все чаще ассоциируется с заболеваемостью и смертностью, обусловленной прежде

Рис. 1. Гепатотоксичные эффекты парацетамола и албендазола [по 10].

Fig. 1. Hepatotoxic effects of paracetamol and albendazole [10].



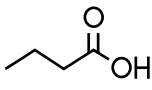
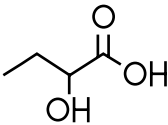
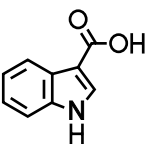

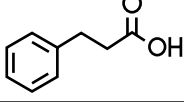
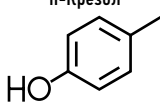
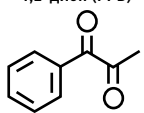
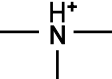
всего гепатотоксичностью при передозировке и в некоторых случаях – при использовании терапевтических доз. Острая печеночная недостаточность отмечена у 21% детей и в 40% у взрослых при использовании высоких доз и передозировке. Надо отметить, что поражения печени у детей описаны как при приеме однократной дозы препарата 120–150 мг/кг, так и при многократном приеме, в том числе в дозах, близких к рекомендуемым, что связывают с постепенным накоплением токсичных метаболитов препарата [14, 17]. Препарат достаточно быстро всасывается из ЖКТ, преимущественно в тонкой кишке, максимальная концентрация в плазме крови определяется в течение 30–90 мин. Период полувыведения у взрослых составляет 2,7 ч, у детей, особенно раннего возраста, – в 1,5 раза быстрее. Жидкие формы (сироп, суспензия) всасываются лучше и действуют быстрее, чем твердые. Среднетерапевтическая концентрация препарата в плазме достигается через 20 мин. Период полувыведения препарата из организма составляет 2–4 ч. Элиминация препарата происходит путем биотрансформации в печени – до 90–95% от принятой дозы [18, 19]. Токсическое воздействие связывают с его метаболитом – N-ацетил-парабензохинониминном (NAPQI), который обычно инактивируется в организме при помощи глутатиона. При передозировке препарата уровень глутатиона снижается, что и приводит к развитию интоксикации и поражения печени [20]. Наряду с острым повреждением печени передозировка парацетамола (ацетаминофена) также связана с острым повреждением почек, эрозивно-язвенными поражениями слизистой ЖКТ, бронхоспазмом и артериальным протоком и т.д. [21].

Физиологически основная часть парацетамола выводится из организма в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов, а при возрастании дозы в процесс включается система цитохрома P-450 (CYP2E1, CYP2A6). Однако в этом случае окисление происходит только до токсического метаболита NAPQI, который играет основную роль в гепатотоксичности [22]. Прием высоких доз, особенно за короткий промежуток времени, приводит к истощению уровня глутатиона, накоплению токсических концентраций NAPQI из-за активации GST-трансферазы (глутатион-S-трансфераза) [23, 24].

Есть некоторые особенности метаболизма парацетамола в зависимости от возраста.

Таблица 1. Микробные метаболиты кишечника, влияющие на модулирование повреждения печени, вызванного парацетамолом [адаптировано из 26]

Table 1. Microbial intestinal metabolites affecting modulation of paracetamol-induced liver injury [adapted from 26]

Метаболит	Концентрация в кишечнике	Влияние на физиологию хозяина
Метаболиты, смягчающие гепатотоксичность, вызванную парацетамолом		
Масляная кислота 	20–30 мМ в просвете толстой кишки человека	Усиливает активность NRF2; улучшает нарушенный барьер кишечника
2-Гидроксимасляная кислота (2-НВ) 	4,8–28,8 нмоль/г содержимого слепой кишки мыши	Механизм не изучен
Индол-3-карбоновая кислота (I3C) 	0,2–1,3 нмоль/г содержимого слепой кишки мыши	Снижает активность CYP2E1
5-Метоксииндолилуксусная кислота (МИУК) 	Нет данных	Активирует базальный печеночный NRF2 у мышей
3-Фенил-пропионовая кислота (3-РРА) 	10–400 нмоль/г содержимого слепой кишки мыши	Снижает базальные уровни печеночного белка CYP2E1 у мышей
Метаболиты, усугубляющие гепатотоксичность, вызванную парацетамолом		
p-Крезол 	Нет данных	Может конкурировать с сульфатированием парацетамола
1-Фенилпропан-1,2-дион (PPD) 	0,7–10 пмоль/г содержимого слепой кишки мыши	Снижает базальный уровень глутатиона у мышей
Триметиламин 	Нет данных	Снижает экспрессию MMP12, миграцию макрофагов и регенерацию печени после парацетамола

У взрослых метаболизм парацетамола происходит в микросомах печени в три фазы:

1. Около 90% детоксицируются процессами глюкуронирования и сульфатирования, превращаясь в нетоксичные метаболиты. Эти реакции катализируются UDP-глюкуронозилтрансферазами (UGT1A1 и 1A6) и сульфотрансферазами (SULT1A1, 1A3/4 и 1E1). Далее метаболиты

выводятся с мочой в 90% примерно в течение суток после приема однократной дозы.

2. Около 2–4% выводятся с мочой в неизмененном виде.

3. А 5–9% принятого внутрь парацетамола подвергается прямому терминальному окислению цитохромом P-450 (CYP2E1) в высокотоксичные и реактивные метаболиты NAPQI, обладающие значительной токсичностью. Метаболит (NAPQI) может истощать глутатион печени и модифицировать клеточные белки. Связывание глутатиона происходит спонтанно, но также может включать GSH-S-трансферазы. Связывание с белком приводит к окислительному стрессу и повреждению митохондрий, нарушая дыхательную цепь, увеличивая выработку супероксида и снижая количество аденозинтрифосфата [25].

В исследованиях М. Hossen и соавт. (2024 г.) показано, что взаимодействие между NAPQI и митохондриальной сукцинатдегидрогеназой приводит к снижению выработки энергии, образованию вредных активных форм кислорода и представляет значительную угрозу для сохранения структуры клетки печени. NAPQI, связываясь с митохондриальными белковыми мишенями в периоде метаболизма парацетамола до токсичных метаболитов, вызывает снижение выработки энергии, генерацию активных форм кислорода и гибель гепатоцита [25].

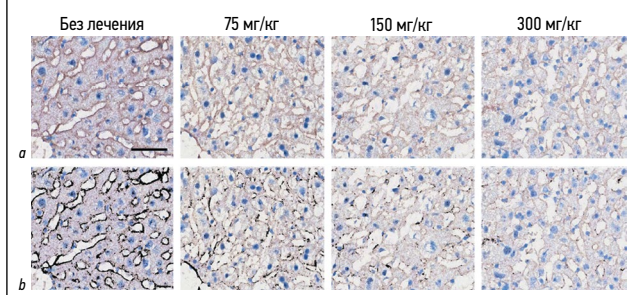
У детей в возрасте до 12 лет в результате недостаточной зрелости цитохрома P-450 и преобладания сульфатного пути метаболизма не происходит образования токсических метаболитов [26, 27]. Исследование, проведенное С. Van der Marel и соавт. (2003 г.), показало, что у детей первого года жизни метаболизм молекулы парацетамола имеет значительные отличия от взрослых и четко зависит от возраста [27]. Младенцы (n=47), перенесшие серьезную черепно-лицевую операцию, получали парацетамол в форме суспензии или суппозитория в виде первого введения 33–59 мг/кг ректально во время операции и далее в дозе 19–45 мг/кг каждые 6, 8 или 12 ч. Средние (±SD) возраст и масса пациентов составили 11,8±2,5 мес и 9,1±1,9 кг. Клиренс глюкуронидов, но не сульфатов, связан с возрастом и увеличивался с возрастом от прогнозируемого значения у новорожденного – 2,73 л/ч на 70 кг до значения у взрослого человека – 6,6 л/ч на 70 кг с периодом полувыведения при созревании 8,09 мес. Соотношение клиренса глюкуронидов и сульфатообразования составило 0,69 в возрасте 12 мес, т.е. метаболизм сульфатов способствовал 50% клиренсу парацетамола. Данные исследования объясняют, что особенности метаболизма парацетамола у младенцев и детей раннего возраста имеют защитный механизм, который может частично объяснять снижение частоты гепатотоксичности у младенцев и детей раннего возраста [27].

Современные исследования изучают роль кишечной микробиоты в модулировании восприимчивости хозяина к поражению печени, вызванному парацетамолом (ацетиминофеном). Малые молекулярные метаболиты кишечной микробиоты исследуются как медиаторы взаимодействия между кишкой и печенью (табл. 1) [26].

Изменение стабильности экологии микробиоты наиболее часто связано с длительным приемом ингибиторов протонной помпы и антибактериальными/антисептическими препаратами, что, соответственно, изменяет не только количество комменсальных бактериальных видов, но и их метаболизм [28].

Рис. 2. Печеночная экспрессия ZO-1 в зависимости от дозы парацетамола: гистопатология и иммуногистохимическое количественное определение [29].

Fig. 2. Hepatic expression of ZO-1 depending on paracetamol dose: histopathology and immunohistochemical quantification [29].



Токсическое влияние на печень также связано с влиянием препарата на межклеточные контакты. В исследовании W. Gamal и соавт. (2017 г.) на модели животных показано влияние парацетамола на межклеточные контакты в зависимости от дозы: в низких (75 мг/кг) и высоких (300 мг/кг) дозах. В контроле (необработанная печень мыши) экспрессия белка ZO-1, который характеризует плотность межклеточных контактов, гистохимически проявляется непрерывным окрашиванием мембран, очерчивающих тяжи по краям гепатоцитов. Выраженность экспрессии ZO-1 дозозависимо постепенно утрачивалась с увеличением прерывистости окрашивания мембраны при низкой дозе (75 мг/кг) парацетамола и далее снижалась до практически полного отсутствия окрашивания ZO-1 при дозе парацетамола 300 мг/кг (тест Краскела–Уоллиса; $p=0,04$); рис. 2 [29].

Клиническая картина токсического поражения печени зависит от срока приема препарата и его количества. Симптомы поражения печени не всегда очевидны, но могут стремительно развиваться со 2 по 5-е сутки после отравления. В динамике процесса развития отравления выделяют 4 стадии, и очень важно знать об этом не только реаниматологам, токсикологам, но и педиатрам (табл. 2).

Почему это надо знать педиатру? В качестве антидота при отравлении парацетамолом применяется N-ацетилцистеин, и эффект зависит не только от принятой дозы, но и времени начала терапии. При назначении его в течение первых 8 ч после передозировки вероятность развития гепатотоксичности резко снижается [30].

Клинический пример

Девочка Ю. 12 лет доставлена бригадой скорой помощи с жалобами на многократную рвоту, очень сильную слабость, головокружение. В анамнезе: 10 дней назад получила перелом ключицы и интенсивный ушиб плеча – девочка каталась на скутере с одноклассником, мальчик не справился с управлением, и дети упали на дорогу на скорости 70 км/ч. Девочка прооперирована 9 дней назад, в область ключицы поставлена металлоконструкция, наложена фиксирующая повязка. Девочка эмоциональна, беспокоится, что нарушение функции руки останется навсегда, постоянно плачет. Со слов мамы, ребенок в раннем возрасте перенес оперативное вмешательство по поводу врожденной кисты холедоха, длительный период восстановления, до данной госпитализации в течение последнего года ничем не болела, со стороны ЖКТ жалоб не отмечено. В стационаре проведен курс антибактериальной терапии в связи

Таблица 2. Клинико-лабораторные признаки гепатотоксичности парацетамола по стадиям

Table 2. Clinical and laboratory signs of paracetamol hepatotoxicity by stages

Стадия (фаза)	Клинические проявления	Лабораторные маркеры	Время проявления
I	<ul style="list-style-type: none"> Недомогание Сонливость Потливость Тахикардия, реже сосудистый коллапс Боли в животе Тошнота, до рвоты 	Уровни АЛТ, АСТ, ГГТ могут быть в пределах нормы или умеренно повышены до 1–2 норм	Наступает в течение первых 12 ч от момента приема препарата
II	<ul style="list-style-type: none"> Нарастают тошнота и рвота Усиливается абдоминальный синдром Возможно появление желтухи 	Уровни АЛТ, АСТ, ГГТ могут быть в пределах нормы или умеренно повышены от 1 до 2–3 норм	Через 24–48 ч после приема препарата. При умеренном количестве принятого препарата симптоматика не прогрессирует, пациент обычно выздоравливает
III	<ul style="list-style-type: none"> Печеночная энцефалопатия Летаргия Желтуха Темный цвет мочи Коагулопатия Метаболический ацидоз с развитием полиорганной недостаточности, приводящей к летальному исходу 	При дальнейшем поражении печени увеличивается активность АСТ, АЛТ, содержание билирубина в сыворотке крови с увеличением обеих фракций, удлиняется протромбиновое время. Содержание в крови АЛТ и АСТ достигает максимума (в 20 и больше раз от нормы, до 10 тыс. МЕ). Умеренные проявления холестатического синдрома (↑ЩФ, ГГТ) и увеличение активности ЛДГ	Проявляется через 2–5 дней, развивается тяжелое поражение печени
IV	Восстановление		Пятый–10-й день после приема парацетамола

с инфицированной раной. Получила противостолбнячную сыворотку. После выписки из стационара жалуется на боль в месте перелома и ушиба, через 2 дня повторно обследование, осложнений после операции нет. В связи с сохранением гематомы, болевым синдромом рекомендован прием парацетамола по 250 мг не чаще 3 раз в сутки. В связи с дистанционным обучением девочка днем находилась одна, таблетки были в свободном доступе. К моменту появления первых жалоб мама выяснила, что девочка выпила 12 таблеток по 250 мг (общая доза 2550 мг, что соответствует примерно 70 мг/кг за 8 ч). Клинический анализ крови: гемоглобин – 109 г/л, эритроциты – $3,12 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $10,3 \times 10^9/л$, сегментоядерные – 84%, тромбоциты – $180 \times 10^9/л$, СОЭ – 13 мм/ч.

Лабораторные показатели и изменения в динамике показаны в табл. 3.

В связи с этим проведено обследование для исключения гепатитов (поверхностный антиген вируса гепатита В отрицательный, вирус гепатита С, ВИЧ – отрицательный). Проведен экспресс-тест при передозировке парацетамола с использованием одноразовой полоски с реактивом (ацетаминофен в нанесенной на нее капле крови ферментативно гидролизует до р-аминофенола). Экспресс-тест положительный. Для уточнения диагноза и возможного наличия

Таблица 3. Динамические показатели лабораторных данных представленного клинического наблюдения

Table 3. Trends of laboratory tests of the presented clinical case

Показатели	Лабораторные данные			Референсные значения
	момент госпитализации	4-е сутки	5-е сутки	
АЛТ, ед/л	355,0	279	52	До 40
АСТ, ед/л	690,6	234	60	До 40
ЩФ, ед/л	244,4	–	–	50–117
Билирубин общий, мкмоль/л	28,6	39,6	48	До 21
Прямой билирубин, мкмоль/л	–	12	12	До 5
ГГТ, ед/л	88	–	–	До 60
ЛДГ, ед/л	–	2612	108	До 450
Креатинин, мкмоль/л	–	95	78	44–80
Мочевина, мкмоль/л	–	10	4	2,9–7,5

других токсинов анализы крови и мочи отправлены в центр токсикологии ГБУЗ «ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова» в отделение токсикологии. Через 12 ч получен ответ: тест на парацетамол положительный, других токсических концентраций лекарственных веществ не выявлено.

Ребенок в тяжелом состоянии переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, получала инфузионную терапию и ацетилцистеин. На 4-й день от начала заболевания в биохимическом анализе крови умеренное снижение функциональных проб (см. данные в табл. 3). В коагулограмме изменений не выявлено. Признаков дыхательной недостаточности нет, гемодинамика стабильная, живот не вздут, мягкий, доступен глубокой пальпации, перистальтика выслушивается, достаточная. Печень +1,5 см, селезенка не пальпируется. Суточный диурез в норме.

Пятые сутки наблюдения – показатели печеночных ферментов снизились в несколько раз, самочувствие улучшилось, однако отмечаются иктеричность склер и субиктеричность кожных покровов. На фоне осуществленного лечения и симптоматической терапии функция печени, контролируемая по показателям основных ферментов, улучшена. Значения АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ЩФ снизились в несколько раз.

Обращает на себя внимание сохранение высоких цифр общего и повышение уровня прямого билирубина. Со слов мамы, некоторая иктеричность склер отмечается в последний год, особенно если девочка не выспится или после физической нагрузки. Обследование не проводилось. Предполагено, что у девочки имеет место доброкачественная непрямая гипербилирубинемия. Синдром Жильбера (непрямая гипербилирубинемия) – наследственное заболевание, связанное с преимущественным нарушением захвата и конъюгации билирубина, проявляющееся умеренной желтухой с периодическим ухудшением на фоне физического напряжения, фебрильных заболеваний, погрешностей в диете, психических стрессов, голодания. С заболеванием ассоциирован ген *UGT1A1*, который кодирует фермент уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазу, выявленный у ребенка при обследовании [31].

Обсуждение

В данном клиническом случае применена специфическая терапия, так как об отравлении стало известно уже через сутки от момента приема токсической дозы. Благодаря этому изменения не достигли цитолитической фазы.

Ребенок находился в стационаре в течение 7 дней.

Основной диагноз: **T39.1** «Отравление парацетамолом».

Осложнение: **K71.0** «Острый токсический гепатит»; **K72.0** «Острая печеночная недостаточность».

Сопутствующий: **G90.9** «Вегетативная дисфункция»; **R53** «Астенический синдром»; **E80.4** «Синдром Жильбера».

Клинический пример показывает, что при отравлении парацетамолом в 1-е сутки нельзя оценить тяжесть по начальным симптомам. Относительно удовлетворительное состояние и нормальные показатели функции печени в первые 3 дня очень обманчивы. Активность аминотрансфераз в сыворотке достигает максимума на 3–4-е сутки после отравления. При своевременной диагностике (в первые 12–24 ч) передозировки парацетамола прием антидота предотвращает гепатотоксичное действие препарата.

Острые отравления занимают важное место в практике педиатра. Около 60 тыс. химических препаратов используются непосредственно в виде пищевых добавок, ЛС и др. Американская ассоциация центров отравлений сообщает, что в США у детей и подростков до 19 лет ежегодно происходит около 1,5 млн отравлений, что составляет 67% общего числа отравлений. Из них 53% приходится на возраст до 6 лет. Это объясняется большой любознательностью и активностью детей раннего возраста, которые через вкусовые рецепторы знакомятся с внешним миром. Второй пик отравлений наблюдается в возрасте 8–15 лет (35,5%), в этом возрасте значение имеет преднамеренное отравление [32].

Удобным информационным ресурсом служит сайт LiverTox® (<http://livertox.nlm.nih.gov>), содержащий информацию о документально подтвержденной гепатотоксичности ЛС, зарегистрированных в регистре Drug-Induced Liver Injury Network (<http://www.dilin.org>). Особого внимания заслуживают случаи ЛПП, ассоциированные с приемом различных биологически активных добавок и средств народной медицины [33, 34]. Известна гепатотоксичность растений, использующихся в китайской и аюрведической медицине [35].

В аспекте снижения рисков превышения суточных дозировок антипиретиков со стороны родителей большого внимания заслуживают фиксированные комбинации ибупрофена и парацетамола. Подобная комбинация в форме диспергируемых таблеток Ибуклин Юниор® в ходе исследования показала лучший эффект по сравнению с монопрепаратами парацетамола и ибупрофена: доля пациентов с $t < 37,2^{\circ}\text{C}$ через 1 ч после приема препаратов, а также среднее время сохранения афебрильного состояния за 4 ч после первого приема препаратов оказалась статистически значимо выше в группе, принимавшей комбинированное средство (табл. 4) [36]. Фиксированная комбинация парацетамола и ибупрофена обладает большей эффективностью за счет двойного механизма действия, влияния на периферическую циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и ЦОГ-3 центральной нервной системы. Это свойство позволяет достичь дозосохраняющего эффекта при достижении терапевтического эффекта. А разные точки приложения и разные пути метаболизма позволяют потенцировать терапевтический эффект, при этом не усиливая количество нежелательных явлений.

Таблица 4. Средняя доза действующих веществ, необходимая для получения клинического эффекта снижения температуры [36]		
Table 4. The average dose of active substances required to obtain the clinical antipyretic effect [36]		
	Парацетамол в Ибуклин Юниор®, мг	Монопрепарат парацетамола, мг
Средняя доза после первого приема на скрининге	176,14	257,33
Средняя доза в 1-й день наблюдения	168,48	261,47
	Ибупрофен в Ибуклин Юниор®, мг	Монопрепарат ибупрофена, мг
Средняя доза после первого приема на скрининге	140,91	156,25
Средняя доза в 1-й день наблюдения	134,78	151

Заключение

Парацетамол – достаточно безопасное и эффективное средство для купирования лихорадки у детей и подростков при применении в терапевтических дозах. В то же время при его использовании необходимо учитывать потенциальный риск развития токсического поражения печени. Важно, чтобы при использовании различных форм парацетамола в течение суток осуществлялся контроль суммарной его дозы с учетом возраста пациента. В контексте снижения рисков превышения суточных дозировок парацетамола большего внимания заслуживают фиксированные комбинации парацетамола (ацетаминофена) с ибупрофеном.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании Д-р Редди'с Лабораторис Лтд. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Dr. Reddy's Laboratories Ltd. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентки на анализ и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data.

Литература/References

- Mulchandani R, Kakkar AK. Reporting of adverse drug reactions in India: A review of the current scenario, obstacles and possible solutions. *Int J Risk Saf Med.* 2019;30(1):33–44. DOI:10.3233/JRS-180025
- Tantikul C, Dhana N, Jongjarearnprasert K, et al. The utility of the World Health Organization-The Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) system for the assessment of adverse drug reactions in hospitalized children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2008;26(2-3):77–82.
- Shukla AK, Jhaj R, Misra S, et al. Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(9):3303–8. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_831_21
- Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J.* 2014;22(2):83–94. DOI:10.1016/j.jsps.2013.02.003
- Srisuriyachanchai W, Cox AR, Jarernsiripornkul N. Patients' Identification, Management and Prevention of Adverse Drug Reactions: A Cross-Sectional Survey of Patients with Severe Adverse Drug Reactions. *J Clin Med.* 2024;13(14):4165. DOI:10.3390/jcm13144165
- Mt M, Ss J, Plgc L, Tghk S. Prevalence, Characteristics and Factors Associated with Adverse Drug Reactions Among Hospitalized Patients. *Hosp Pharm.* 2024;59(4):489–97. DOI:10.1177/00185787241234217
- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):85–115 [Ivashkin VT, Baranovsky AYU, Raikhelson KL, et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(1):85–115 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
- Bessone F, Hernandez N, Tagle M, et al. Drug-induced liver injury: A management position paper from the Latin American Association for Study of the liver. *Ann Hepatol.* 2021;24:100321. DOI:10.1016/j.aohp.2021.100321
- Aithal G, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:806–15. DOI:10.1038/clpt.2011.58
- Dijmărescu I, Guță OM, Brezeanu LE, et al. Drug-Induced Hepatitis in Children: The Experience of a Single Center in Romania. *Children (Basel).* 2022;9(8):1136. DOI:10.3390/children9081136
- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(1):3–17. DOI:10.1111/apt.12109
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002;137(12):947–54. DOI:10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007
- Green C, Krafft H, Guyatt G, Martin D. Symptomatic fever management in children: A systematic review of national and international guidelines. *PLoS One.* 2021;16(6):e0245815. DOI:10.1371/journal.pone.0245815
- Björnsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol.* 2015;89(3):327–34. DOI:10.1007/s00204-015-1456-2
- Романов Б.К., Олефир Ю.В., Аляутдин Р.Н., и др. Безопасность применения лекарственных средств у детей – данные международного мониторинга за 50 лет. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2019;7(2):57–64 [Romanov BK, Olefir YuV, Alyautdin RN, et al. Drug Safety for Children — International Monitoring Data for 50 Years. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2019;7(2):57–64 (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2019-7-2-57-64
- Лукина М.В., Андрущишина Т.Б., Дронов И.А., и др. Данные о безопасности применения парацетамола во время беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(6):96–101 [Lukina MV, Andrushchishina TB, Dronov IA, et al. Safety of paracetamol during pregnancy: literature review. *Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2020;19(6):96–101 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-6-96-101
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70(6):1222–61. DOI:10.1016/j.jhep.2019.02.014

18. Rowden AK, Norvell J, Eldridge DL, Kirk MA. Updates on acetaminophen toxicity. *Med Clin North Am*. 2005;89(6):1145–59. DOI:10.1016/j.mcna.2005.06.009
19. Prescott LF. Gastrointestinal absorption of drugs. *Med Clin North Am*. 1974;58(5):907–16. DOI:10.1016/s0025-7125(16)32088-0
20. Lee WM. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity—Isn't it time for APAP to go away? *J Hepatol*. 2017;67(6):1324–31. DOI:10.1016/j.jhep.2017.07.005
21. Ishitsuk Y, Kondo Y, Kadowaki D. Toxicological properties of acetaminophen: dark side of a safe antipyretic/analgesic drug? *Biol Pharm Bull*. 2020;43:195–206. DOI:10.1248/bpb.b19-00722
22. McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res*. 2013;30(9):2174–87. DOI:10.1007/s11095-013-1007-6
23. Yoon E, Babar A, Choudhary M, et al. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(2):131–42. DOI:10.14218/JCTH.2015.00052
24. Jaeschke H, Williams CD, Ramachandran A, Bajt ML. Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity. *Liver Int*. 2012;32(1):8–20. DOI:10.1111/j.1478-3231.2011.02501.x
25. Hossen MS, Akter A, Azmal M, et al. Unveiling the molecular basis of paracetamol-induced hepatotoxicity: Interaction of N-acetyl-p-benzoquinone imine with mitochondrial succinate dehydrogenase. *Biochem Biophys Rep*. 2024;38:101727. DOI:10.1016/j.bbrep.2024.101727
26. Lee H, Yang X, Jin PR, et al. The Discovery of Gut Microbial Metabolites as Modulators of Host Susceptibility to Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos*. 2024;52(8):754–64. DOI:10.1124/dmd.123.001541
27. Van der Marel CD, Anderson BJ, van Lingen RA, et al. Pharmacokinetics of paracetamol and metabolites in infants. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59:243–51. DOI:10.1007/s00228-003-0608-0
28. Guo W, Liu J, Sun J, et al. Butyrate alleviates oxidative stress and regulates NRF2 nuclear accumulation and H3K9/14 acetylation via GPR109A in bovine mammary and breast epithelial cells. *Free Radical Biol Med*. 2020;152:728–42.
29. Gamal W, Treskes P, Samuel K, et al. Low-dose acetaminophen induces early disruption of cell-cell tight junctions in human hepatic cells and mouse liver. *Sci Rep*. 2017;7:37541. DOI:10.1038/srep37541
30. Wong A, Gaudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(8):879–92. DOI:10.1080/15563650.2017.1317349
31. Мельникова Л.И., Ильченко Л.Ю., Дунаева Е.А., и др. Выявление синдрома Жильбера методом пиросеквенирования у пациентов в реальной практике. *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(6):475–82 [Melnikova LI, Ilchenko LYU, Dunaeva EA, et al. Diagnosis of gilbert's syndrome via pyrosequencing in clinical practice. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(6):475–82 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2019-9-6-475-482
32. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Педиатрическая клиническая токсикология. Ростов н/Д: Феникс, 2013 [Luzhnikov EA, Sukhodolova GN. *Pediatrichekskaia klinicheskaja toksikologija*. Rostov-na-Donu: Feniks, 2013 (in Russian)].
33. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950–66. DOI:10.1038/ajg.2014.131
34. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology*. 2014;60(4):1399–408. DOI:10.1002/hep.27317
35. Kesar V, Channen L, Masood U, et al. Liver Transplantation for Acute Liver Injury in Asians Is More Likely Due to Herbal and Dietary Supplements. *Liver Transpl*. 2022;28(2):188–99. DOI:10.1002/lt.26260
36. Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г., и др. Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):88–95 [Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugyan NG, et al. Treatment of fever in acute upper respiratory tract infections in children. *Medical Council*. 2022;16(1):88–95 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-1-88-95

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.09.2024



OMNIDOCTOR.RU