

УДК 615.453.62+615.276+615.212.3-099+615.9

DOI: 10.56871/CmN-W.2024.78.37.020

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ОТРАВЛЕНИЯ ПАРАЦЕТАМОЛОМ У РЕБЕНКА

© Олег Эдуардович Миткинов¹, Наталия Алексеевна Страхова²,
Анна Сергеевна Белькова²

¹ Бурятский государственный университет, Медицинский институт. 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, д. 36а

² Детская республиканская клиническая больница. 670042, г. Улан-Удэ, пр. Строителей, д. 2А

Контактная информация:

Олег Эдуардович Миткинов — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой последипломного образования. E-mail: moe.68@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9553-6574> SPIN: 6654-9834

Для цитирования: Миткинов О.Э., Страхова Н.А., Белькова А.С. Клинический случай тяжелого отравления парацетамолом у ребенка. Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 4. С. 232–238. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.78.37.020>

Поступила: 07.10.2024

Одобрена: 08.11.2024

Принята к печати: 16.12.2024

РЕЗЮМЕ. В настоящее время отравление парацетамолом является актуальной проблемой токсикологии в связи со значительным увеличением числа случаев во всем мире, а применение парацетамола в суицидальных целях во многих странах занимает лидирующие позиции в структуре медикаментозных суицидов.

Цель работы — обзор клинического случая отравления парацетамолом. **Материалы и методы:** отравление парацетамолом у ребенка 17 лет в дозе 600 мг/кг. Интенсивная терапия: антидот N-ацетилцистеин, гепатопротекция адеметионин, ультрагемодиализ, трансфузия свежезамороженной плазмы. Особенностью данного случая является не только поражение печени, но и почек. Интенсивная терапия направлена на очищение организма от продуктов гепатолиза и уремических токсинов. Удалось избежать необратимого печеночно-клеточного повреждения, требующего трансплантации печени, и необратимого почечного повреждения, требующего проведения хронического гемодиализа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: парацетамол, отравление, дети

CLINICAL CASE OF SEVERE POISONING WITH PARACETAMOL IN A CHILD

© Oleg E. Mitkinov, Natalia A. Strahova, Anna S. Belkova

¹ Buryat State University, Medical Institute. 32a Oktyabrskaya str., Ulan-Ude 670002 Russian Federation

² Children's Republican Clinical Hospital. 2A Stroiteley Ave., Ulan-Ude 670042 Russian Federation

Contact information

Oleg E. Mitkinov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Postgraduate Education.

E-mail: moe.68@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9553-6574> SPIN: 6654-9834

For citation: Mitkinov OE, Strahova NA, Belkova AS. Clinical case of severe poisoning with paracetamol in a child. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(4):232–238. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.78.37.020>

Received: 07.10.2024

Revised: 08.11.2024

Accepted: 16.12.2024

ABSTRACT. Paracetamol poisoning is an urgent problem in toxicology due to a significant increase in the number of cases worldwide, and the use of paracetamol for suicidal purposes in many countries occupies a leading position in the structure of drug suicides. **The aim of the work** is to review a clinical case of paracetamol poisoning. **Materials and methods:** paracetamol poisoning in a 17-year-old child at a dose of 600 mg/kg. Intensive care: antidote N-acetylcysteine, hepatoprotection ademetionine, ultrahemodiafiltration, transfusion of fresh frozen plasma. A feature of this case is not only liver damage, but also kidney damage. Intensive care is aimed at cleansing the body of hepatolysis products and uremic toxins. It was possible to avoid hepatocellular damage requiring liver transplantation and renal damage requiring chronic hemodialysis.

KEYWORDS: *paracetamol, poisoning, children*

ВВЕДЕНИЕ

Парацетамол является одним из наиболее широко используемых препаратов во всем мире благодаря своим обезболивающим и жаропонижающим свойствам и, как правило, безопасен, если принимать его в рекомендуемой терапевтической дозе.

Сообщения об отравлении парацетамолом часты и изучаются во многих странах. Эпидемиологическая значимость отравлений парацетамолом обусловлена широким применением и большой доступностью препарата. Парацетамол используется в качестве анальгетика и антипиретика. В Российской Федерации (РФ) традиционно наибольшее применение имеет в детской практике, но в последние годы благодаря внедрению новых лекарственных форм стал более широко использоваться и у взрослых. Например, применение парацетамола в онкологии входит в стандарты лечения хронической боли, также используется в терапии и ревматологии, а в хирургической практике в том числе в сочетании с опиоидными анальгетиками [1].

В настоящее время отравление парацетамолом является актуальной проблемой токсикологии в связи со значительным увеличением числа случаев во всем мире. Отравление парацетамолом в США и Австралии является самой распространенной причиной тяжелого острого повреждения печени, требующего трансплантации [2]. В европейских странах этот показатель в среднем составляет 20%, в том числе в Ирландии — 52%, Великобритании — 28%, Франции — 18%, Нидерландах — 8%, Италии — 1% [1]. В РФ, по данным 2008 года, удельный вес отравлений парацетамолом составлял лишь 0,67% среди всех отравлений, но в последние годы значительно вырос в связи с появлением на отечественном фармацевтическом рынке большого числа разнообразных лекарственных форм, содержащих парацетамол, в том числе длительного действия, под разными торговыми названиями [3]. При этом до 60% передозировок также являлись преднамеренными самоотравлениями.

Следует отметить, что применение парацетамола в суицидальных целях во многих странах занимает лидирующие позиции в структуре медикаментозных суицидов: в Великобритании — 44,9%, Новой Зеландии — 37,6%, Ирландии — 30%, Канаде — 30%, Австралии — 28%, США — 10,9% [3].

Токсическая доза парацетамола составляет 7,5 г у взрослых и 150 мг/кг у детей [4]. Ряд авторов указывают на то, что гепатотоксический эффект возможен уже при приеме препарата в дозе от

4–5 г у взрослых или 125 мг/кг у детей при сопутствующих заболеваниях печени, постоянном приеме лекарственных средств, особенно являющихся индукторами цитохрома P450 (барбитураты, изониазид, рифампицин, дифенин и др.), биологически активных добавок, анорексии и др. [5].

Токсичность парацетамола связана с действием его активного метаболита N-ацетил-р-бензохинонимина (NAPQI), образуемого системой цитохрома P450 в печени. Образующийся в небольших количествах, он детоксицируется восстановленным глутатионом (GSH). При принятии массивной дозы парацетамола GSH расходуется, а этап его регенерации лимитируется запасами цистеина. В результате NAPQI образует ковалентные связи с макромолекулами мембран гепатоцитов, активируя свободнорадикальные процессы и приводя к некрозу гепатоцитов [6].

Антидотом является N-ацетилцистеин, который снижает токсические эффекты NAPQI за счет восстановления запасов цистеина.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обзор клинического случая отравления парацетамолом в дозе 600 мг/кг.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок 17 лет находился на лечении в отделении анестезиологии и реанимации Детской республиканской клинической больницы г. Улан-Удэ.

Девочка поступила в стационар по экстренным показаниям. Из анамнеза известно, что с суицидальной целью выпила 60 таблеток парацетамола по 500 мг, на следующий день беспокоила тошнота и рвота, за медицинской помощью обратилась через 37,5 часов после приема препарата. Таким образом, принятая доза парацетамола составила 30 г (600 мг/кг).

Жалобы на тошноту, слабость, вялость, боль в области живота. Сознание ясное. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, теплые. Дыхание самостоятельное, адекватное. Гемодинамика компенсирована, со склонностью к гипотензии. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 83 в минуту. Артериальное давление (АД) — 104/59 мм рт.ст. Живот обычной формы, мягкий, не вздут, доступен глубокой пальпации, при пальпации умеренно болезненный в верхних отделах, больше справа. Печень по краю реберной дуги. Диурез сохранен, моча светло-желтая.

Лабораторные данные на момент поступления: лейкоцитоз/нейтрофилез ($14,9/12,1 \times 10^9/\text{л}$), повышение аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, соответственно, 1713 ЕД/л и 1039 ЕД/л, гипербилирубинемия до 83,1 мкм/л, повышение лактатдегидрогеназы до 10505 ЕД/л, гамма-глутамилтрансфераза – 50 ЕД/л, по коагулограмме выраженная гипокоагуляция (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 30,8 с, фибриноген – 4,315 г/л, протромбиновое время – 27,9 с, тромбиновое время – 16,1 с, протромбиновый индекс – 19,9%, международное нормализованное отношение (МНО) – 2,94).

При поступлении отмечено токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита, печеночно-клеточная недостаточность. Потенциальная гепатотоксичность может оцениваться по концентрации парацетамола в плазме с помощью номограммы Рамэка–Мэтью 150 [7]. В нашем случае концентрацию парацетамола не определяли вследствие отсутствия необходимого оборудования. Тяжесть поражения печени оценивали по уров-

ню аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и МНО [7].

Стартовая интенсивная терапия.

1. Инфузионная терапия ВФПЖ = по формуле $4:2:1 = 2615,0$ мл/сут. Использованы полиионные кристаллоидные растворы и растворы, содержащие меглюмина натрия сукцинат.

2. Антидотная терапия – Ацетилцистеин 150 мг/кг.

3. Энтеросорбент Энтеросгель *per os*.

4. Гепатопротектор Адеметионин 400 мг $\times$ 2 раза в сутки внутривенно.

5. Ингибиторы протонной помпы: Омепразол 40 мг $\times$ 2 раза в сутки внутривенно.

Учитывая отрицательную динамику в течение первых суток в виде нарастания печеночно-клеточной недостаточности, консилиумом принято решение о проведении сеанса непрерывной вено-венозной ультрагемодиализации с параметрами: поток диализата 2000 мл/ч, субстрата 2000 мл/ч, поток крови 100 мл/мин, ультрафильтрация 30 мл/ч. Нарастание уровня аланиновой и аспарагиновой трансаминаз соответственно 2745 ЕД/л и 2154 ЕД/л.

Таблица 1. Биохимические показатели крови

Table 1. Biochemical blood parameters

Показатель / Parameter	При поступлении / On admission	1-е сутки / day	2-е сутки / day	3-и сутки / day	4-е сутки / day	5-е сутки / day	6-е сутки / day
Билирубин, мкмоль/л / Bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	83,1	63	78,3	72,8	54,9	18	18,6
АСТ, ЕД/л / AST, U/l	1039	2154	4900	2076	321	102,6	255
АЛТ, ЕД/л / ALT, U/l	1713	2745	2370	6684	3099	1843	1520
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	67,6	57	55,9	51,9	52,2	40	49
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	6,9	3,8	10,8	4,5	4,1	4,0	4,89
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л / Lactate dehydrogenase, U/l	10505	400	42	1176	–	402	367
Креатинфосфокиназа, ЕД/л / Creatine phosphokinase, U/l	89	125	150	75	–	69	80
Международное нормализованное отношение / International normalized ratio	2,94	5,5	3,72	1,8	1,4	1,19	1,15
Активированное частичное тромбопластиновое время, с / Activated partial thromboplastin time, s	30,8	49,3	36,3	27,6	25,5	25,7	–
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	4,31	1,1	1,14	1,19	1,5	1,8	–
Протромбиновое время, с / Prothrombin time, s	27,9	50,6	34,8	17,6	12	11,6	–
Тромбиновое время, с / Thrombin time, s	16,1	21,3	24,7	23,9	25,8	19	–
Протромбиновый индекс, % / Prothrombin index, %	19,9	9,3	14,8	36,7	68,4	74,4	–

Таблица 2. Показатели функции почек

Table 2. Renal function indicators

Показатель / Parameter	При поступлении / On admission	1-е сутки/ day	2-е сутки/ day	3-и сутки/ day	4-е сутки/ day	5-е сутки/ day	6-е сутки/ day
Диурез, мл/кг/ч / Diuresis, ml/kg/h	сохранен	0,2	0,15	0,3	0,3	1,1	2,6
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	5,4	4,63	3,0	4,2	3,8	9,09	3,55
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l	81,4	135	124	100	246	428	84

В течение первых суток отмечалось нарастание почечной недостаточности, снижение диуреза до 0,2 мл/кг в час с сохранением уровня мочевины и креатинина в области нормальных значений. Продолжился сеанс непрерывной вено-венозной ультрагемодиализации. Учитывая олигурию, данные ультразвукового исследования (УЗИ) почек (снижение скорости кровотока в правой почке), скорость ультрафильтрации ступенчато увеличена с 70,0 до 200,0 мл/кг в час. Назначен фуросемид.

В таблице 1 представлена динамика биохимических показателей крови в течение первых шести суток лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Антидотную терапию ацетилцистеином (АЦЦ) проводили согласно Клиническим рекомендациям (протоколу) по оказанию скорой медицинской помощи при острых отравлениях у детей по 21-часовой схеме в три этапа: 1-й этап – насыщающая доза АЦЦ в первые 60 минут (150 мг/кг); 2-й этап – поддерживающая доза 50 мг/кг в течение 4 часов; 3-й этап – 100 мг/кг в течение 16 часов. При повторном обнаружении повышения уровня в крови АЛТ и АСТ более чем в 2 раза продолжали внутривенное введение АЦЦ по 21-часовому протоколу [8]. Риск печеночной недостаточности увеличивается при старте терапии ацетилцистеином позже 10 часов от приема токсической дозы, а применение ацетилцистеина позже 24 часов с момента отравления не способно предупредить поражение печени, однако осуществленное с 36-го часа от отравления может ограничить тяжесть токсического гепатита [9]. Следует также отметить, что применение ацетилцистеина целесообразно даже на поздних стадиях при всех отравлениях, характеризующихся поражением печени [10].

К истечению первых суток после поступления в стационар у ребенка отмечена олигурия. В таблице 2 представлены показатели функции почек в течение первых шести суток лечения в ОРИТ.

При УЗИ почек показатели скорости кровотока в стволе почечной артерии, междолевых и дуговых

артериях в пределах нормы (к нижней границе нормы) с обеих сторон. Умеренное снижение кровотока в сегментарных артериях с обеих сторон с повышением индекса периферического сопротивления справа.

Ультрагемодиализация отменена на пятые сутки, отмечено восстановление диуреза, на шестые сутки нормализовались уровни мочевины и креатинина.

Несмотря на отсутствие клинически выраженного геморрагического синдрома, на основании лабораторного подтверждения нарушений гемостаза (табл. 1) проведены три трансфузии карантинизированной свежзамороженной плазмы в первые трое суток.

Частичное энтеральное питание начато со вторых суток лечения в ОРИТ с постепенным расширением до полного объема к четвертым суткам (стол № 5).

В стационаре ребенку были проведены следующие инструментальные обследования: УЗИ органов брюшной полости и мочевыделительной системы (отдельно с доплерографическим исследованием сосудов почек), электрокардиография, магнитно-резонансная томография брюшной полости, эхокардиография с цветным картированием, рентгенография с целью визуализации венозного катетера.

На седьмые сутки ребенок переведен в педиатрическое отделение. В дальнейшем с положительной динамикой выписан с рекомендациями диспансерного учета психолога, нефролога, гастроэнтеролога на участке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном клиническом наблюдении представлена многогранность повреждения при отравлении парацетамолом. Особенностью данного случая является не только поражение печени, но и почек. Отягчающими факторами являются высокая доза (600 мг/кг) и позднее обращение за медицинской

помощью — спустя более чем 36 часов от приема препарата. Интенсивная терапия направлена на очищение организма от продуктов гепатолита и уремических токсинов. Удалось избежать необратимого печеночно-клеточного повреждения, требующего трансплантации печени, и необратимого почечного повреждения, требующего проведения хронического гемодиализа. Отсутствие тяжелой гипокоагуляции с геморрагическим синдромом позволило без осложнений провести инвазивные процедуры. Применение антидотной терапии N-ацетилцистеином у детей регламентировано в клинических рекомендациях 2015 года.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В., Сидоров А.В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-2):148–167. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-49.
2. Wong A., Graudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. Clinical Toxicology. 2017;55(8):879–892. DOI: 10.1080/15563650.2017.1317349.
3. Зотов П.Б., Любов Е.Б., Абузарова Г.Р., Скрыбин Е.Г., Кляшев С.М., Петров В.Г. Парацетамол как средство суицидальных действий в России и за рубежом. Суицидология. 2019;10,4(37):99–119. DOI: 10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-99-119.
4. Хоффман Р., Нельсон Л., Хауланд М-Э., Льюин Н., Фломенбаум Н., Голдфранк Л. Под редакцией Котенко К.В. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. М.: Практика; 2010.
5. Chiew A.L., Isbister G.K., Kirby K.A., Page C.B., Chan BSH., Buckley N.A. Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). Clinical Toxicology. 2017;55(10):1055–1065. DOI: 10.1080/15563650.2017.1334915.
6. Савьюк Ф., Данель В., Зобнин Ю.В. Острое отравление парацетамолом: неотложная помощь. Байкальский медицинский журнал. 2008;6:107–112.
7. Симонова А.Ю., Белова М.В., Ильяшенко К.К., Кулабухов В.В., Поцхверия М.М., Столбова Н.Е. и др. Лечение острых отравлений парацетамолом. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2022;11(2):249–257. DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-2-249-257.
8. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Алексеева Е.А., Селимзянова Л.Р. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при острых отравлениях у детей. Российское общество скорой медицинской помощи. 2015.
9. Casey D., Geulayov G., Bale E., Brand F., Clements C., Kapur N., Ness J., Patel A., Waters K., Hawton K. Paracetamol self-poisoning: Epidemiological study of trends and patient characteristics from the multicentre study of self-harm in England. Journal of Affective Disorders. 2020;1(276):699–706. DOI: 10.1016/j.jad.2020.07.091.
10. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Kaziakhmedov V.A., Lodyagin A.N., Udaltsov M.A., Kozubov M.Y., Storozhuk O.D. Acetaminophen Poisoning: A Cause of Acute Liver Failure in Pediatrics (Clinical Case). Journal of Emergency Medicine Trauma & Surgical Care. 2020;7:039. DOI: 10.24966/ETS-8798/100039.

REFERENCES

1. Kogoniya L.M., Novikov G.A., Orlova R.V., Sidorov A.V. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2020;10(3s2-2):148–167. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-49. (In Russian).
2. Wong A., Graudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clinical Toxicology*. 2017;55(8): 879–892. DOI: 10.1080/15563650.2017.1317349. (In Russian).
3. Zotov P.B., Lyubov Ye.B., Abuzarova G.R., Skryabin Ye.G., Klyashev S.M., Petrov V.G. Paracetamol as a means of suicidal actions in Russia and abroad. *Suit-sidologiya*. 2019;10,4(37):99–119. DOI: 10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-99-119. (In Russian).
4. Khoffman R., Nel'son L., Khauland M-E., L'yuin N., Flomenbaum N., Goldfrank L. Pod redaktsiyey Kotenko K.V. Emergency medical care for poisoning. Moscow: Praktika; 2010. (In Russian).
5. Chiew A.L., Isbister G.K., Kirby K.A., Page C.B., Chan B.S.H., Buckley N.A. Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clinical Toxicology*. 2017;55(10):1055–1065. DOI: 10.1080/15563650.2017.1334915.
6. Sav'yuk F., Danel' V., Zobnin Yu.V. Acute paracetamol poisoning: emergency care. *Baykal'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;6:107–112. (In Russian).
7. Simonova A.Yu., Belova M.V., Il'yashenko K.K., Kula-bukhov V.V., Potskhveriya M.M., Stolbova N.Ye. i dr. Treatment of acute poisoning with paracetamol. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'*. 2022;11(2):249–257. DOI: 10.23934/2223-9022-2022-11-2-249-257. (In Russian).
8. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Alekseyeva Ye.A., Selimzyanova L.R. Clinical recommendations (protocol) for providing emergency medical care for acute poisoning in children. *Rossiyskoye obshchestvo skoroy meditsinskoy pomoshchi*. 2015. (In Russian).
9. Casey D., Geulayov G., Bale E., Brand F., Clements C., Kapur N., Ness J., Patel A., Waters K., Hawton K. Paracetamol self-poisoning: Epidemiological study of trends and patient characteristics from the multicentre study of self-harm in England. *Journal of Affective Disorders*. 2020;1(276):699–706. DOI: 10.1016/j.jad.2020.07.091.
10. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Kaziakhmedov V.A., Lodyagin A.N., Udaltsov M.A., Kozubov M.Y., Storozhuk O.D. Acetaminophen Poisoning: A Cause of Acute Liver Failure in Pediatrics (Clinical Case). *Journal of Emergency Medicine Trauma & Surgical Care*. 2020;7:039. DOI: 10.24966/ETS-8798/100039.