

Л.Я. КЛИМОВ¹, А.Г. АКСЕНОВ¹, Е.В. ПОПОВА¹, Л.В. ПОГОРЕЛОВА¹, Р.О. ЦУЦАЕВ¹, Ю.В. БЫКОВ^{1,2}, В.С. КАШНИКОВ^{1,2}, Д.В. БОБРЫШЕВ¹, В.А. КУРЬЯНИНОВА^{1,2}, М.В. СТОЯН^{1,2}, А.Д. ПАНКОВ²

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», Ставрополь

ФУЛЬМИНАНТНАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НА ФОНЕ ПРИЕМА АЦЕТАМИНОФЕНА

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ДЕМОСТРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ацетаминофен (ААФ) – один из наиболее распространенных и широко применяемых жаропонижающих препаратов, однако его передозировка является ведущей причиной развития фульминантной печеночной недостаточности в мире. Механизмы повреждения печени при употреблении токсических доз ААФ обусловлены преобразованием изоформы цитохрома P450 (CYP2E1, CYP2A6) в реактивный метаболит, N-ацетил-парабензохинонимин (NAPQI), который играет основную роль в гепатотоксичности.

Другой механизм гепатотоксичности включает в себя образование пероксинитрита – продуцируемого в митохондриях токсичного свободного радикала, который вызывает окислительные повреждения. Помимо поражения печени при отравлении ацетаминофеном, может встречаться и нефротоксический эффект.

Описаны потенциальные механизмы нефротоксичности при передозировке ААФ, обусловленные цитохромом P450, а также простагландинсинтетазой и ферментом N-деацетилазой.

В наблюдаемом и описываемом нами клиническом случае развитие фульминантной печеночной недостаточности на фоне приема ацетаминофена привело к развитию у пациента комы параллельно с поражением почек, однако на фоне лечения была достигнута стойкая положительная динамика. В анамнезе спустя 2,5 года отсутствовали признаки фиброза или цирроза печени.

Ключевые слова: ацетаминофен, передозировка, острая печеночная недостаточность.

L.Ya. KLIMOV¹, A.G. AKSENOV¹, E.V. POPOVA¹, L.V. POGORELOVA¹, R.O. CUCAEV¹, Yu.V. BYKOV^{1,2}, V.S. KASHNIKOV^{1,2}, D.V. BOBRYSHEV¹, V.A. KURYANINOVA^{1,2}, M.V. STOYAN^{1,2}, A.D. PANKOV²

¹ Stavropol State Medical University, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of Russia

² G.K. Filippovsky Municipal Children's Clinical Hospital, State Budgetary Healthcare Institution for Stavropol Krai, Stavropol, Russia

ACETAMINOPHEN-INDUCED FULMINANT LIVER FAILURE (CLINICAL CASE PRESENTATION AND A REVIEW OF THE LITERATURE) Acetaminophen (AAP) is one of the most common and widely used antipyretic drugs, but its overdose is the leading cause of fulminant hepatic insufficiency in the world. Mechanisms of liver damage at the use of toxic doses of AAP are caused by the transformation of the isoform of cytochrome P450 (CYP2E1, CYP2A6) into a reactive metabolite, N-acetyl-parabenzoquinonimine (NAPQI), which plays a major role in hepatotoxicity.

Another mechanism of hepatotoxicity includes the formation of peroxynitrite – a toxic free radical produced in the mitochondria, which causes oxidative damage. In addition to liver damage in case of acetaminophen poisoning, nephrotoxic effect can occur. Potential mechanisms of nephrotoxicity in overdose of AAP are presented, caused by cytochrome P450, as well as prostaglandin synthetase and enzyme N-deacetylase are described.

In the clinical case described by us, the development of fulminant hepatic insufficiency against the background of acetaminophen administration led to the development of a coma along with the kidney damage, however, a stable positive dynamics, was achieved during treatment. In the catamnesis 2.5 years later, there were no signs of fibrosis or cirrhosis of the liver.

Keywords: acetaminophen, overdose, acute liver failure.

Ацетаминофен (парацетамол, N-ацетил-р-аминофенол, ААФ) является основным болеутоляющим и жаропонижающим лекарственным средством, а также обладает противовоспалительным действием. Препарат широко распространен, применяется во всем мире и при приеме в рекомендуемых дозах является безопасным. В США каждую неделю примерно 50 млн взрослых людей употребляют парацетамол-содержащие препараты.

В то же время ААФ – дозозависимый гепатотоксин и его передозировка является наиболее частой причиной лекарственно-индуцированного поражения печени в США [1, 2].

Недавнее исследование, оценивающее результаты обследования взрослых пациентов с острой печеночной недостаточностью (ОПечН) в период с 1998 по 2013 г., указывает на то, что гепатотоксичность, обусловленная ААФ, составляет почти половину случаев развития ОПечН в течение всего 16-летнего периода, а непреднамеренная передозировка ААФ (случаи, в которых пациенты чрезмерно принимали лекарства в течение нескольких дней при таких состояниях, как боль или лихорадка) была более распространенной, чем преднамеренные (суицидальные) передозировки (рис. 1) [3]. Эти данные схожи с результатами более

раннего исследования, в котором показано, что непреднамеренная передозировка ААФ составила более 50% случаев ААФ-ассоциированной ОПечН [4]. Непреднамеренные передозировки в основном обусловлены увеличением доступности комбинированных препаратов, которые содержат ААФ в дополнение к другим классам препаратов [5].

Непреднамеренная передозировка ААФ у детей распространена ввиду широкого применения препарата по всему миру. Три основных способа развития отравления ААФ у детей: преднамеренная передозировка, непреднамеренная передозировка или ошибка дозирования врачом [6]. В связи с тем, что препараты ААФ имеют статус безрецептурных, пользуются популярностью и показаны при многих, не требующих госпитализации и консультации врача состояниях, зачастую они хранятся дома, вследствие чего легкодоступны для детей, что повышает риск возможного непреднамеренного отравления путем приема внутрь препарата [7].

По данным J. Janssen (2015), терапевтическая доза ААФ составляет 60 мг/кг в день, делится на 3 или 4 приема и не должна превышать 4 г/сут. В более высоких концентрациях ААФ может привести к развитию центрального некроза печени, который в определенных обстоятельствах становится фатальным.

Гепатотоксические эффекты развиваются при поступлении препарата в дозе от 4–5 г, при этом разовая токсическая доза 200 мг/кг или 10 г (в зависимости от того, что меньше), суммарная токсическая доза за 24-часовой период 200 мг/кг или 10 г/сут (в зависимости от того, что меньше), за 48-часовой период – 150 мг/кг или 6 г/сут (в зависимости от того, что меньше). Если присутствуют факторы риска (алкоголизм, длительное голодание, использование изониазида), токсическая доза понижается до 100 мг/кг ежедневно или 4 г/сут [9]. При употреблении дозы 125 мг/кг возникает риск повреждения печени, при приеме 250 мг/кг гепатотоксичность проявляется определенно [10–14].

Трудно определить токсическую дозу у детей до 10 лет, у которых отмечается более высокая резистентность,

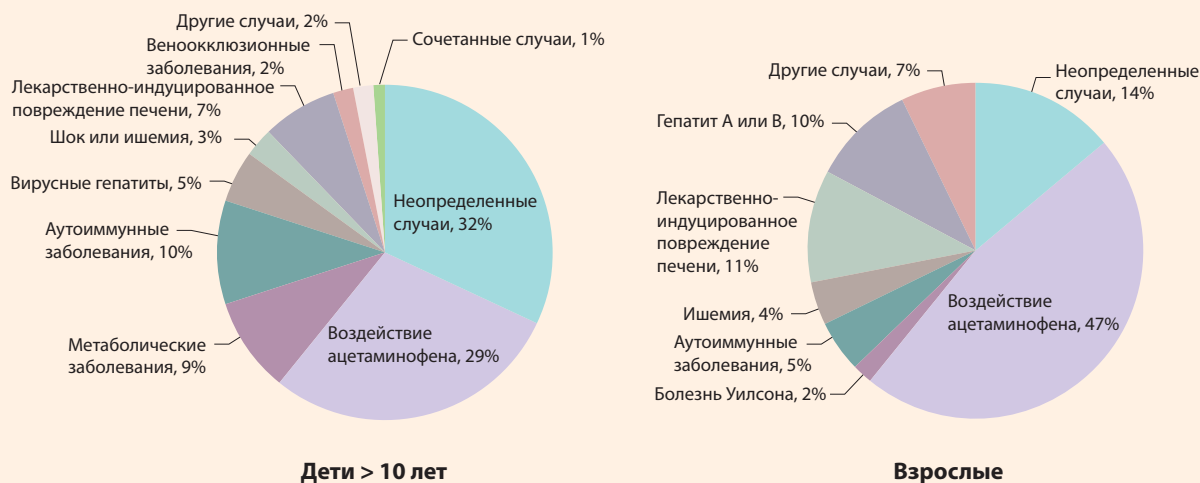
чем у взрослых. Указывается, что у детей токсическая доза составляет от 100 мг/кг, при этом у подростков гепатотоксические эффекты обнаруживаются при применении ААФ в дозе от 125–150 мг/кг. Объем распределения препарата 0,8–1 л/кг. Токсическая концентрация препарата в крови 150–300–400 мкг/мл, смертельная – более 150–160 (средняя – 250) мкг/мл. Летальная доза для детей 4 г, для взрослых – 8–10–15 г [10–14].

Механизмы обусловленной ААФ гепатотоксичности достаточно подробно исследованы, в т. ч. на экспериментальной модели мышей, весьма точно отражающей происходящие при отравлении изменения в печени человека [15, 16]. В частности, выявлена дисфункция митохондрий, истощение внутриклеточных запасов глутатиона и выраженная активация перекисного окисления липидов, сопровождающиеся массивным некрозом гепатоцитов [17].

Создание модели патогенеза ААФ-индуцированной ОПечН, в которой ключевым звеном является истощение механизмов антиоксидантной защиты, привело к экспериментально и клинически подтвержденной точке зрения о необходимости как можно более раннего использования в качестве противоядия N-ацетилцистеина, обладающего мощным антиоксидантным потенциалом [18, 19].

На современном этапе тактика ведения пациента начинается с оценки степени риска, включающей определение того, какой препарат попал в организм, его дозы, времени с момента приема, клинических симптомов, и факторов риска со стороны пациента, в частности, массы тела и наличия сопутствующих заболеваний. Функциональные пробы печени, как правило, не помогают оценить риск или прогнозировать течение отравления. Пациентов, отравление у которых верифицировано быстро и которые имеют уровни ААФ выше порогового уровня, можно лечить без дополнительного определения активности ферментов цитолиза. В этих условиях, если экстренно начать терапию N-ацетилцистеином, выживаемость, как правило, приближается к 100% [20]. В случае невозможности в течение 8 часов лабораторного опреде-

Рисунок 1. Основные причины фульминантной печеночной недостаточности у детей и взрослых [8]



ления уровня ААФ рекомендуется начинать терапию N-ацетилцистеином, т. к. в случае получения нормального результата теста ее всегда можно остановить.

Согласно современным стандартам, пациентам с ОПечН, поступающим в стационар в интервале между 8 и 24 ч после приема внутрь препарата, следует сразу начать введение N-ацетилцистеина, не дожидаясь результатов определения ААФ. При отсроченном более 8 ч от приема токсической дозы ААФ лечении рекомендуется определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), которое должно быть выполнено по итогам лечения N-ацетилцистеином. Тактика наблюдения и лечения определяется дифференцированно: если уровень ААФ снижается, а уровень АЛТ в пределах нормы, дальнейшего лечения не требуется. При сохранении потенциально токсичных уровней ААФ лечение N-ацетилцистеином необходимо продолжать, параллельно определяя уровни креатинина, глюкозы, газов артериальной крови и показателей свертывающей системы, в т. ч. международное нормализованное отношение, для стратификации риска пересадки печени [20].

В России препарат ААФ разрешен к безрецептурной продаже в аптечной сети и использованию у детей начиная с 3 мес. В нашей стране недостаточный учет побочных эффектов ААФ не позволяет с достоверностью утверждать о частоте его токсических эффектов, включая случаи гепатотоксичности, известные нам в основном из публикаций и метаанализов зарубежных коллег.

На *рисунке 2* представлена история использования ААФ и анализ сообщений об обусловленных его применением токсических эффектах, зарегистрированных с 1966 г.

МЕТАБОЛИЗМ И ОСНОВЫ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ААФ

После введения пероральной дозы ААФ быстро абсорбируется кишечником, после чего в печени от 50 до 60% препарата превращается в его основные и фармакологически неактивные глюкуронидированные и сульфатированные конъюгаты, выводящиеся с мочой. В микросомах печени небольшой процент ААФ (5–10%) преобразуется изо-

формами цитохрома P450 (CYP2E1, CYP2A6) в реактивный метаболит, N-ацетил-парабензохинонимин (NAPQI), который играет основную роль в гепатотоксичности (*рис. 2*) [24]. Клеточные повреждения, вызванные NAPQI, напрямую связаны с дозой потребленного ААФ. В случае употребления субтоксических доз ААФ образующийся в незначительном количестве NAPQI быстро конъюгируется печеночным глутатионом посредством реакций глюкуронизации и сульфирования с образованием меркаптатных и цистеиновых комплексов, которые экскретируются с мочой [25, 26].

На *рисунке 3* представлена схема метаболизма ААФ при использовании в терапевтических дозировках.

Однако, когда ААФ попадает в организм в гепатотоксической дозе, большее его количество метаболизируется путем CYP2E1, что приводит к истощению уровня глутатиона, активации GST-трансферазы (глутатион-S-трансфераза) и накоплению токсических концентраций NAPQI [25, 26]. Способность NAPQI связывать сульфгидрильные группы белков митохондрий гепатоцитов приводит к угнетению митохондриального дыхания, нарастанию окислительного стресса и развитию дисфункции митохондрий с истощением запасов АТФ [24, 25].

Другой механизм гепатотоксичности включает в себя образование пероксинитрита – продуцируемого в митохондриях токсичного свободного радикала, который вызывает окислительные повреждения. Этот метаболит ответственен за фрагментацию ДНК и непосредственно связан с прекращением синтеза АТФ [25, 27]. Таким образом, по мере истощения запасов глутатиона в гепатоцитах происходит реакция NAPQI с сульфгидрильными группами белков с накоплением потенциально токсичных белковых комплексов [28]. В отличие от более ранних предположений образование белковых комплексов может оказывать негативное влияние на гепатоцит еще до наступления критически значимого истощения запасов глутатиона, а также при введении субтоксических доз ААФ [28–30]. По мнению ряда авторов, решающее значение в развитии гепатотоксичности ААФ имеет взаимодействие NAPQI с белками митохондрий и образование

Рисунок 2. История использования и эпидемиология отравлений ацетаминофеном [21–23]

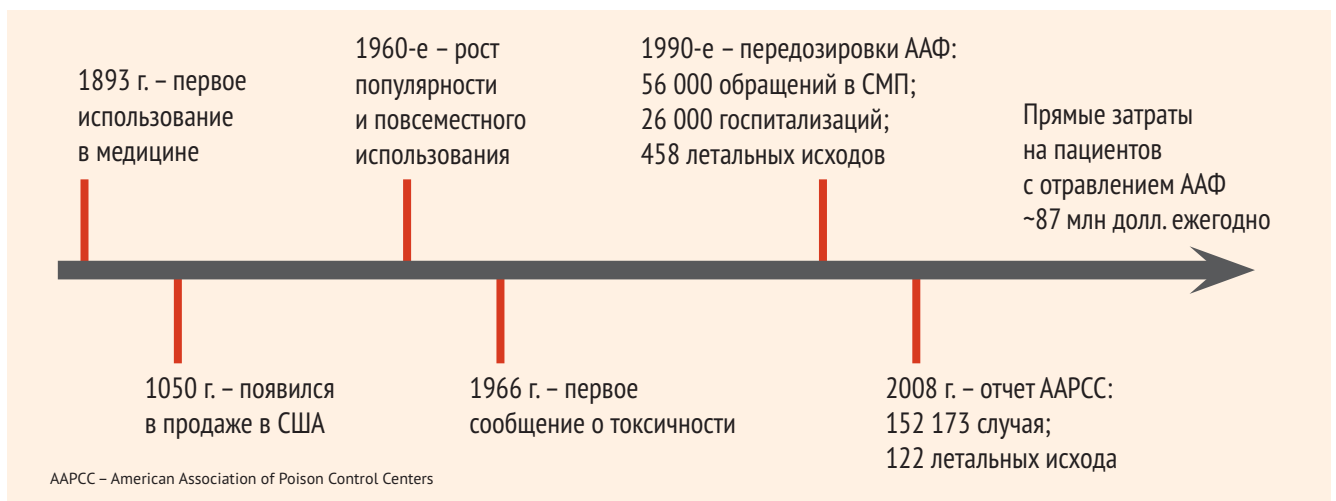
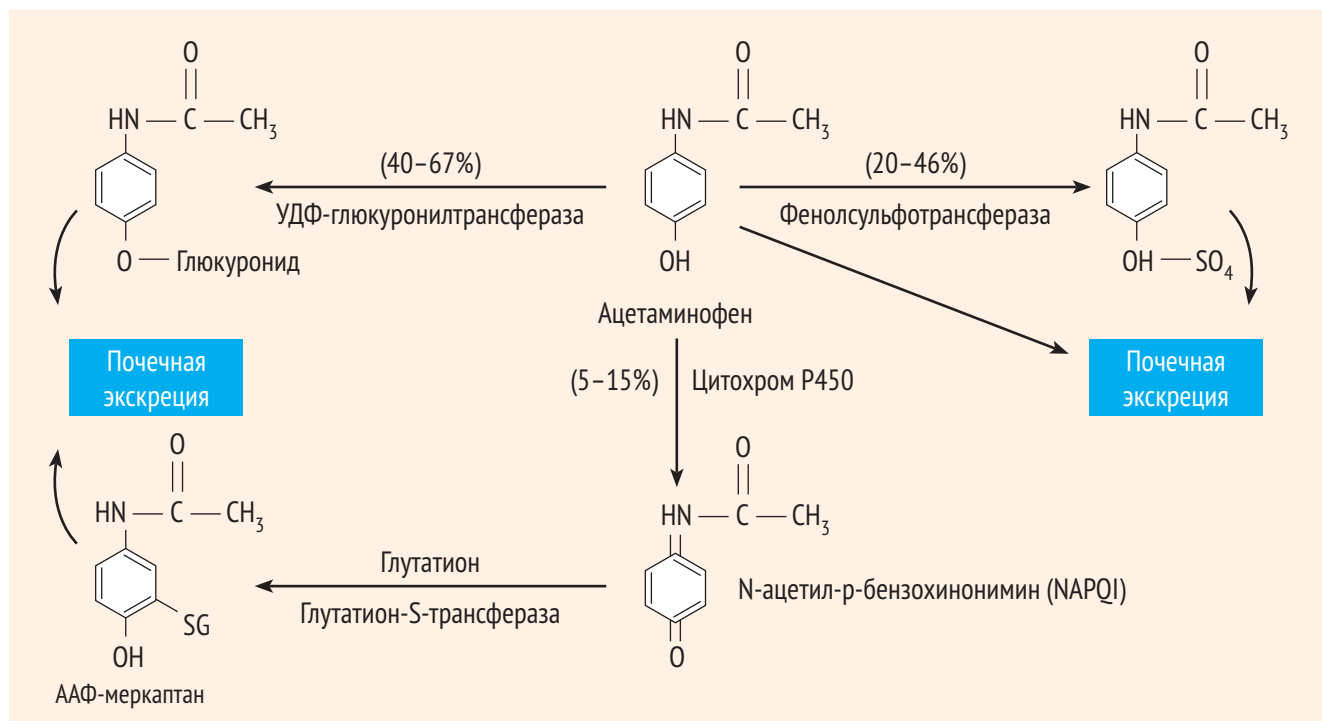


Рисунок 3. Метаболизм ацетаминофена в терапевтических дозах [14]



комплексов преформированного митохондриального белка с угнетением синтеза АТФ, результатом чего является массивный некроз гепатоцитов (рис. 4) [31–33].

Описанные выше биохимические процессы приводят к изменению гомеостаза, увеличению проницаемости клеточной мембраны с последующим клеточным набуханием, кариолизом, вакуолизацией и потерей клеточных элементов, которые представляют собой один из биохимических признаков некроза гепатоцитов [25, 34].

ние лиц в последующем не формируется хронический гепатит или цирроз печени [35].

В фатальных случаях, когда ААФ индуцировал фульминантную печеночную недостаточность, наиболее частыми причинами смерти на ранней стадии отравления являются отек мозга или сепсис, в поздних стадиях – полиорганная недостаточность. Вероятность летального исхода при пере-

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

При гистологическом исследовании биоптатов ткани печени всегда обнаруживаются центролобулярные некрозы (зона 3), признаки жировой дистрофии и никогда не выявляется стеатоз. Данная локализация повреждения обуславливается максимальной концентрацией цитохрома Р450 в центролобулярной зоне (рис. 5). Определяются различные проявления внутрипеченочного холестаза, обнаруживаются воспалительные инфильтраты с коллапсом стромы.

Интересно, что у ряда пациентов отмечается массивная деградация коллагена, которая в то же время, как правило, не приводит к циррозу, поэтому у перенесших тяжелое отравле-

Рисунок 4. Патогенез некроза гепатоцитов на фоне отравления ААФ [2]

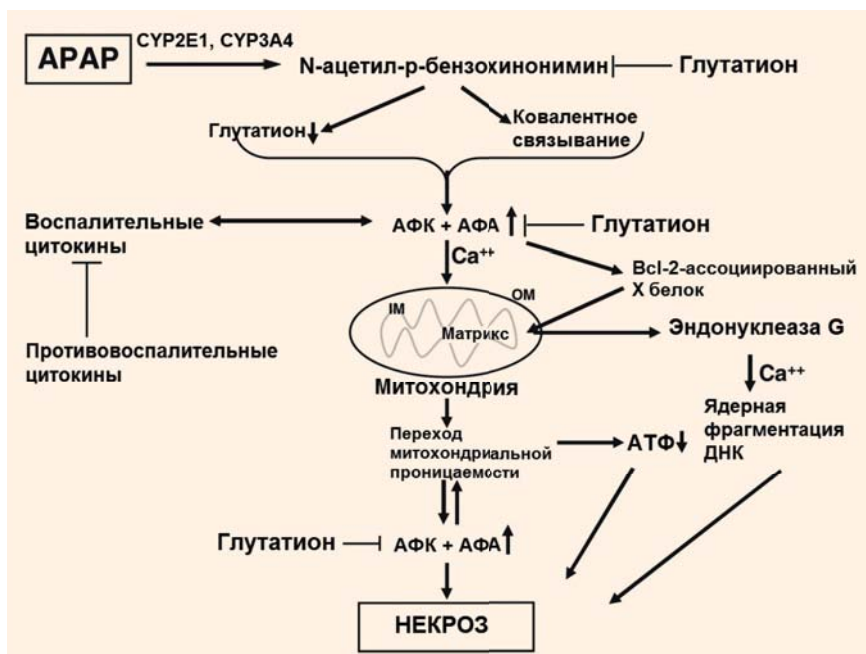
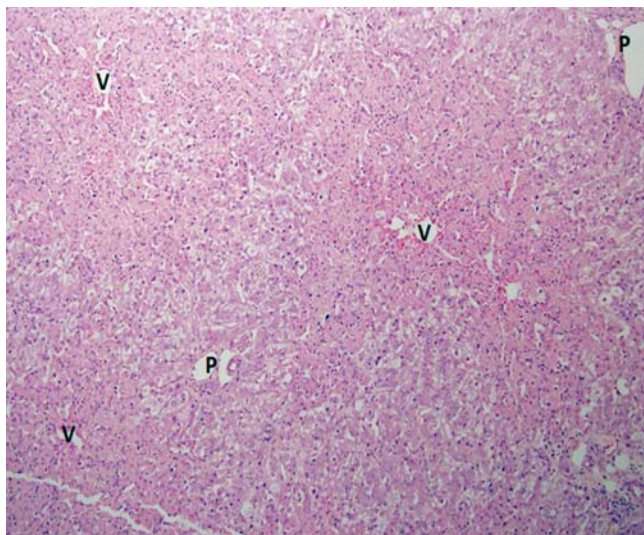


Рисунок 5. Морфологическая картина печени при ОПечН, обусловленной ААФ



Зональный некроз присутствует вокруг трех центральных вен (V), в то время как гепатоциты вблизи портальных областей (P) остаются жизнеспособными.

дозировке ААФ нарастает спустя два дня после приема препарата, достигает максимума на четвертый день, а затем постепенно снижается. Метаболический ацидоз является одним из наиболее важных предикторов вероятной смертности и необходимости в трансплантации печени [36].

НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ

Индукированный ААФ некроз печени изучен достаточно широко, в то время как его токсические внепеченочные эффекты описаны в литературе недостаточно. Почечная недостаточность встречается примерно у 1–2% пациентов после передозировки ААФ [19].

Описаны потенциальные механизмы нефротоксичности, обусловленные цитохромом P450, а также простагландинсинтетазой и ферментом N-деацетилаза, схожие у животных и человека [37]. Микросомный фермент CYP-450, участвующий в развитии нефротоксичности, обнаружен как в печени, так и в почках. Степень повреждения почек и количество реакционно способных белковых комплексов в тканях может снижаться после ингибирования CYP-450 [37]. Отмечено, что при повышении активности системы CYP-450 повышается и токсичность ААФ. Изофермент CYP-450, который в основном участвует в процессах биотрансформации в почках – CYP 2E1, который является тестостерон-индуцируемым. Это обстоятельство объясняет значительные гендерные различия в метаболизме и токсичности ААФ [38].

Глутатион традиционно считается важнейшим элементом в детоксикации ААФ и его метаболитов, однако, с другой стороны, его конъюгаты участвуют в образовании нефротоксических соединений. На модели животных продемонстрировано, что нефротоксичность ААФ может быть заметно снижена ингибированием метаболизма или транспорта этих конъюгатов. До сих пор точно не ясно,

связано ли повреждение почек непосредственно с конъюгатом ААФ-глутатион или с одним из его метаболитов [39].

Другой потенциальный механизм токсичности ААФ связан с простагландинэндопероксид-синтетазой (PGES). PGES – фермент, обнаруженный в почках, активирует ААФ-опосредованные токсичные метаболиты, наиболее вероятнее – NAPQI. Данный процесс более выражен в мозговом слое почки, тогда как цитохром P450 играет более важную роль в корковом слое. Несмотря на эти тонкие различия, конечная точка этих двух путей одинакова: образование токсичных метаболитов, ковалентное связывание с клеточными белками и, как следствие, гибель клеток и некроз тканей. Этот процесс был продемонстрирован как на модели животных, так и у человека. Токсичность ААФ объясняется тем, что PGES связывает ААФ с высоким сродством, в результате чего токсические метаболиты образуются даже при введении терапевтической дозы.

Фермент N-деацетилаза также участвует в индуцированной ацетаминофеном нефротоксичности, однако его роль остается малоизученной. Известно, что фермент действует на ААФ или NAPQI, деацетилируя его до субстрата 4-аминофенол, который приобретает свободно-радикальные свойства. Данный процесс может сочетаться с действиями ферментной системы CYP-450 [40].

Несмотря на достаточно высокую распространенность фульминантной печеночной недостаточности, обусловленной приемом ААФ, и детальное изучение патогенетических принципов терапии, до настоящего времени в нашей стране, к сожалению, описания успешного лечения таких пациентов не столь многочисленны. В связи с этим приводим собственное клиническое наблюдение.

Мальчик P., 15 лет, поступил 25.03.2015 в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ «ДГКБ им. Г.К. Филлипского» г. Ставрополя переводом из центральной районной больницы с диагнозом «Гепатит неясной этиологии, холестатический вариант, тяжелая форма».

Из анамнеза заболевания: с 27.02.2015 появились катаральные явления и умеренные проявления интоксикации, в связи с чем без назначения врача принимал парацетамол 1–2 раза в день в течение 7 дней. В составе команды школьников с 5 по 10 марта участвовал в олимпиаде в г. Москве. Во время поездки появилась фебрильная температура, самостоятельно неоднократно принимал Колдрекс и Ибуклин. С 10.03.2015 по 20.03.2015 появилась тошнота, повторная рвота, субфебрильная температура, эпизодически обесцвеченный стул и темная моча, с 19.03.2015 появилось желтушное окрашивание кожи и склер.

В ЦРБ выявлены гипербилирубинемия (135,4 мкмоль/л) за счет прямой фракции (102 мкмоль/л), цитолиз (АСТ – 241,3 Ед/л, АЛТ – 164,4 Ед/л), холестаза (ЩФ – 1394 Ед/л), снижение белковосинтетической функции печени (ПТИ – 80%), исключены вирусные гепатиты А, В и С (IgM HAV отр., HBsAg отр., а-HCV отр.). Для исключения механической желтухи проведено УЗИ органов брюшной полости.

Из анамнеза жизни: редкие респираторные инфекции, аллергических заболеваний нет, вакцинирован от вирусного гепатита В, наследственность не отягощена.

При поступлении общее состояние тяжелое, 28.03.2015 ухудшение за счет нарастания желтушности кожных покровов, симптомов интоксикации, появления рвоты, инверсии сна. Живот безболезненный при пальпации, печень +2 см, мягко-эластической консистенции, селезенка +2 см.

С 30.03.2015 прогрессируют проявления энцефалопатии с развитием комы 2-й степени, появилась гипертермия, судорожный и геморрагический синдромы, переведен на ИВЛ.

По данным лабораторного обследования: нарастание активности цитолитических ферментов до 20 норм с коэффициентом де Ритиса менее 1,0, гипербилирубинемия с преобладанием прямой фракции (общий билирубин – 380 мкмоль/л, прямой – 275 мкмоль/л), снижение протромбинового индекса до 30%, в гемограмме лейкоцитоз до $31,4 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, анемия до 104 г/л, тромбоцитопения до $60 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня ЦИКов до 150 ЕД, гипоальбуминемия до 40 г/л. Появились признаки нарушения азотвыделительной функции почек: повышение креатинина до 357 мкмоль/л и мочевины до 21 ммоль/л.

В ходе диагностического поиска проведено обследование: анти – дсДНК IgG – отр., АНЦА – отр., ANA – отр., АМА – отр., церулоплазмин – норма, а-НВс сумм. и а-НВе – полож. (при повторном обследовании через 10 дней – отр.), ДНК HBV, РНК HCV, РНК HDV отр., что позволило исключить аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, болезнь Вильсона – Коновалова, вирусные гепатиты В, С, D.

На фоне проведенной терапии: высокодозная ГКС-терапия в/в 10 мг/кг/сут по преднизолону коротким курсом, инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы, реамберин), плазмаферез 3-кратно, гемостатическая терапия (СЗП, дицинон, викасол), гепатопротекторы (адemetионин, урсодезоксихолевая кислота), лактулоза энтерально и в клизме, антибактериальная терапия, энтеросорбенты, частичное парентеральное питание – состояние улучшилось. С 04.04.2015 появилось сознание, экстубирован, уменьшились проявления интоксикации, купировался геморрагический синдром, снизился билирубин до 54 мкмоль/л, тенденция снижения цитолиза (АЛТ – 21,4 Ед/л; АСТ – 64,5 Ед/л).

Динамика заболевания характеризовалась волнообразным течением (рис. 6), когда после отмены гормонов отмечено постепенное нарастание интоксикации, появление второй волны лихорадки, общемозговой симптома-

тики без нарушения сознания, увеличение общего билирубина до 247 мкмоль/л (прямой – 196,3 мкмоль/л), повышенные цитолитических ферментов до 10 норм, креатинина до 228 мкмоль/л, мочевины – до 9,6 ммоль/л.

Стойкая положительная динамика достигнута после повторного назначения гормонотерапии (преднизолон 10 мг/кг/сут) с переходом на поддерживающую дозу энтерально.

Клинический диагноз «Острый гепатит токсический, ацетаминофен-ассоциированный, фульминантная форма, кома 2. Печеночная недостаточность 2-й степени. ДВС-синдром, стадия гипокоагуляции. Интерстициальный нефрит. Острая почечная недостаточность 1-й степени».

Выписан 10.07.2015 с улучшением (нормализация билирубина и АСТ, уровень АЛТ в пределах 2 норм) под наблюдением участкового врача. Нормализация АЛТ с 7.09.2015. Ребенок получал преднизолон с постепенным снижением дозы до 1.10.2015.

Диагноз токсического гепатита (на фоне приема ацетаминофена) подтвержден при обследовании в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой НЦЗД г. Москвы.

При наблюдении в катамнезе в течение 2,5 лет устойчиво нормальные биохимические показатели, отсутствие фиброза печени по данным УЗИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ацетаминофен – один из наиболее популярных и эффективных жаропонижающих препаратов в мире, широко применяемый в детской и взрослой практике. Наряду с доказанными противовоспалительными эффектами, к сожалению, у ряда пациентов его использование сопровождается дозозависимым гепатотоксическим действием.

Очевидно, что, с одной стороны, лишь неукоснительное соблюдение инструкции по применению позволит свести к минимуму риск побочных эффектов этого препарата, а с другой стороны, расширение знаний о патогенезе токсического гепатита и печеночной недостаточности, обусловленной ААФ, и использование алгоритма оказания неотложной помощи должно предотвратить смертельные исходы.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Nourjah P, Ahmad SR, Karwoski C, Willy M. Estimates of acetaminophen (Paracetamol)-associated overdoses in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15: 398–405.
- Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2010; 196: 369–405.
- Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, Davern T, McGuire B, Stravitz RT, et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: An observational cohort study. *Ann Intern Med.* 2016; 164: 724–732.
- Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: An updated review. *Archives of toxicology.* 2015; 89: 193–199.
- Clark R, Fisher JE, Sketris IS, Johnston GM. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study. *BMC clinical pharmacology.* 2012; 12: 11.
- Rajanayagam J, Bishop JR, Lewindon PJ, Evans HM. Paracetamol-associated acute liver failure in Australian and New Zealand children: high rate of medication errors. *Arch Dis Child.* 2015; 100(1): 77–80.
- Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson Textbook of Pediatrics. 18. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
- Olson KR, Davarpanah AH, Schaefer EA, Elias N, Misdrayi J. Case 2-2017. An 18-year-old woman with acute liver failure. *N Engl J Med.* 2017; 376(3): 268–278.
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hyman LS [et al.] Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005; 42: 1364–1372.
- Клиническая токсикология детей и подростков / Под ред. И.В. Марковой, В.В. Афанасьева, Э.К. Цыбулькина, М.В. Неженцева. СПб.: Интермедика, 1998. Т. 1: 252–261. / Clinical toxicology of children and adolescents / Edited by Markova IV, Afanasyeva VV, Tsybulkina EK,

Рисунок 6. Динамика клинических симптомов и лабораторных показателей у пациента Р.

Дата	25.03	28.03	31.03	2.04	5.04	9.04	12.04	15.04	20.04	24.04	29.04	6.05	12.05	18.05	20.05	26.05	8.06	18.06	9.07	
	15	18	21	24	27	30	33	36	41	45	50	57	63	69	71	77	90	100	121	
Терапия	Преднизолон 10 мг/кг											Гормонотерапия отменена								
Лихорадка																				
Холестаз																				
Желтуха																				
Инттоксикация																				
Нарушение свертывания																				
Энцефалопатия																				
Кома																				
Гемоглобин	150	152	140	135	132	128	124	117	104	-	120	134	143	-	138	131	128	143	131	
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	7,8	27,5	31,4	8,2	10,9	9,9	11,7	6,8	4,0	-	2,0	2,6	8,4	-	5,2	4,2	2,6	4,6	10,2	
СОЭ, мм/ч	3	2	3	5	19	11	7	20	14	-	6	5	8	-	6	4	2	2	3	
АЛТ/ АСТ, Ед/л	174/ 24	173/ 284	635/ 194	705/ 269	580/ 232	340/ 141	309/ 140	295/ 189	528/ 189	293/ 235	228/ 531	64/ 199	21/ 64	44/ 368	67/ 447	395/ 549	234/ 176	313/ 203	74/ 32	
Обилирубин, мкмоль/л	230	300	380	315	280	208	159	227	122	85	54	123	194	247	235	212	117	42	20	
П.билирубин, мкмоль/л	109	289	275	182	194	93	123	105	90	54	32	81	161	195	191	176	47	32	12	
Креатинин, моль/л	61	49	297	357	164	114	90	79	-	77	81	-	-	68	198	228	66	62	68	
Мочевина, моль/л	4	2,3	21	15	13,3	10	12	8	-	7	5,4	-	-	5	9,6	8	5	4	4	
АЧТВ	-	69	-	-	34	31,7	25,8	-	-	-	-	35,8	37,4	-	-	-	33	32,5	25	

- Nezhentseva MV. SPb: Intermedika, 1998. V. 1: 252-261
11. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г. Детоксикационная терапия: Руководство для врачей. Серия «Мир медицины». См.: изд-во «Лань», 2000. С. 177. Luzhnikov EA, Goldfarb US, Musselius SG. Detoxification therapy: A guide for doctors. Series "World of Medicine". See: Lan Publishing House, 2000. p. 177.
 12. Гольдфарб Ю.С., Казачков В.И., Мусселиус С.Г. и др. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов: Справочник. Под ред. Е.А. Лужникова. М.: Медицина, 2001: 75–79, 282–293. Goldfarb YuS, Kazachkov VI, Musselius SG. Urgent therapy of acute poisoning and endotoxiosis: Handbook. Edited by Luzhnikov EA. M.: Medicine, 2001: 75-79, 282-293.
 13. Bismuth Ch. Toxicologie Clinique, 5th edition. Paris: Medicine-Science Flammarion, 2000: 92–102.
 14. Danel V, Barriot P. Les Intoxications Aigues. Collection Intoxications aiguës en reanimation, 1993, 9: 345–353.
 15. Maes M, Vinken M, Jaeschke H. Experimental models of hepatotoxicity related to acute liver failure. *Toxicology and applied pharmacology*, 2016, 290: 86–97.
 16. Jaeschke H, Xie Y, McGill MR. Acetaminophen-induced liver injury: from animal models to humans. *Journal of clinical and translational hepatology*, 2014, 2: 153–61.
 17. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1973, 187: 211–217.
 18. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet*, 1977, 2: 432–434.
 19. Peterson RG, Rumack BH. Treating acute acetaminophen poisoning with acetylcysteine. *JAMA*, 1977, 237: 2406–2407.
 20. Daly FF, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA. Panel of Australian and New Zealand clinical toxicologists guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand – explanation and elaboration. *Med J*, 2008, 188: 296–301.
 21. Hung OL, Nelson LS. Chapter 15: Acetaminophen. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 2015, 2176.
 22. Roberts LJ, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. The pharmacological basis of therapeutics. 2001: 687–731.
 23. Prescott LF. Paracetamol: Past, present, and future. *Am J Ther*, 2000, 7(2): 143–148.
 24. McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res*, 2013, 30: 2174–2187.
 25. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pырsopoulos N. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J Clin Transl Hepatol*, 2016, 28: 131–142.
 26. Jaeschke H, Williams CD, Ramachandran A, Bajt ML. Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity. *Liver Int*, 2012, 32: 8–20.
 27. 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: 88–106.
 28. McGill MR, Lebofsky M, Norris HR, Slawson MH, Bajt ML, Xie Y, et al. Plasma and liver acetaminophen-protein adduct levels in mice after acetaminophen treatment: dose-response, mechanisms, and clinical implications. *Toxicology and applied pharmacology*, 2013, 269: 240–249.
 29. McGill MR, Yan HM, Ramachandran A, Murray GI, Rollins DE, Jaeschke H. HepaRG cells: a human model to study mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology*, 2011, 53: 974–982.
 30. Heard KJ, Green JL, James LP, Judge BS, Zolot L, Rhyee S, et al. Acetaminophen-cysteine adducts during therapeutic dosing and following overdose. *BMC Gastroenterology*, 2011, 11: 20.
 31. Tirmenstein MA, Nelson SD. Subcellular binding and effects on calcium homeostasis produced by acetaminophen and a nonhepatotoxic regioisomer, 3'-hydroxyacetanilide, in mouse liver. *The Journal of Biological Chemistry*, 1989, 264: 9814–9819.
 32. McGill MR, Williams CD, Xie Y, Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen-induced liver injury in rats and mice: comparison of protein adducts, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the mechanism of toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2012, 264: 387–394.
 33. Hu J, Ramshesh VK, McGill MR, Jaeschke H, Lemasters JJ. Low dose acetaminophen induces reversible mitochondrial dysfunction associated with transient c-Jun N-terminal kinase activation in mouse liver. *Toxicol Sci*, 2016 Mar, 150(1): 204–215.
 34. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis*, 2013, 17: 507–518.
 35. Bismuth Ch. Toxicologie Clinique, 5e édition. Paris: Médecine-Science Flammarion, 2000: 92–102.
 36. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 1989, 97: 439–445.
 37. Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues, and protective approaches. *Rev Toxicol* 2001, 31:55–138.
 38. Hu JJ, Lee MJ, Vapiwala M, Reuhl K, Thomas PE, Yang CS. Sex-related differences in mouse renal metabolism and toxicity of acetaminophen. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1993 Sep, 122: 16–26.
 39. Stern ST, Bruno MK, Hennig GE, Horton RA, Roberts JC, Cohen SD. Contribution of acetaminophen-cysteine to acetaminophen nephrotoxicity in CD-1 mice: I. Enhancement of acetaminophen nephrotoxicity by acetaminophen-cysteine. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 202: 151–159.
 40. Mugford CA, Tarloff JB. The contribution of oxidation and deacetylation to acetaminophen nephrotoxicity in female Sprague-Dawley rats. *Toxicol Letters*, 1997, 93: 15–22.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Климов Леонид Яковлевич – к.м.н., доцент, завкафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Аксенов Андрей Геннадьевич – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней с курсом фтизиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Попова Елена Викторовна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Погорелова Лариса Витальевна – к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Цуцаев Руслан Олегович – клинический ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Быков Юрий Витальевич – к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», врач – анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского», Ставрополь

Кашников Вячеслав Станиславович – д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», главврач ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского»

Бобрышев Дмитрий Викторович – к.м.н., начальник Центра персонализированной медицины Научно-инновационного объединения ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Фурьянинова Виктория Александровна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», врач-гастроэнтеролог ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского»

Стоян Марина Валерьевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», врач-гастроэнтеролог ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского»

Панков Андрей Дмитриевич – зав. реанимационным отделением ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского»