

УДК 616-099

БИОМАРКЕРЫ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ**Платанчева Екатерина Евгеньевна,**студентка 2 курса факультета «Лечебное дело» Уральского государственного медицинского университета, platancheva@list.ru.Никифорова Екатерина Дмитриевна - студентка 2 курса факультета «Лечебное дело»,
k.nikiforova.04@mail.ru.**Зудова Алевтина Игоревна,**ассистент кафедры нормальной физиологии Уральского государственного медицинского университета, tina.zudova@mail.ru**Аннотация**

Отравление парацетамолом - серьезная медицинская проблема, которая может привести к острой печеночной недостаточности и другим осложнениям. В этой статье рассматривается влияние передозировки парацетамола на изменения в анализах крови нескольких биомаркеров, таких как интерлейкины, миоглобин, тропонины, прокальцитонин и С-реактивный белок. Эти биомаркеры играют важную роль в воспалительных процессах, а также служат индикаторами острого воспаления и сепсиса. Также будет обсуждаться диагностическая и прогностическая значимость этих биомаркеров при отравлении парацетамолом для своевременного выявления и мониторинга тяжести острого повреждения печени и других органов. Понимание изменений в профиле биомаркеров имеет важное клиническое значение для оптимизации ведения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: парацетамол, отравление, гепатотоксичность, интерлейкины, миоглобин, факторы некроза опухоли- α , С-реактивный белок.

BIOMARKERS IN ACUTE PARACETAMOL OVERDOSE**Platancheva Ekaterina Evgenevna,**2nd year student of the Faculty of Medicine of the Ural State Medical University,
platancheva@list.ru**Nikiforova Ekaterina Dmitrievna,**2nd year student of the Faculty of Medicine of the Ural State Medical University,
k.nikiforova.04@mail.ruZudova Alevtina Igorevna - assistant at the Department of Normal Physiology, Ural State Medical University, tina.zudova@mail.ru**ABSTRACT**

Paracetamol poisoning is a serious medical problem that can lead to acute liver failure and other complications. This article examines the effect of paracetamol overdose on changes in blood tests of several biomarkers, including interleukins, myoglobin, troponins, procalcitonin and C-reactive protein. These biomarkers play an important role in inflammatory processes and also serve as indicators of acute inflammation and sepsis. The diagnostic and prognostic significance of these biomarkers in paracetamol poisoning for timely detection and monitoring of the severity of acute liver and other organ damage will also be discussed. Understanding changes in the profile of biomarkers is of great clinical importance for optimizing the management of patients with this pathology.

Keywords: paracetamol, poisoning, interleukins, myoglobin, inflammation, necrosis factors

Актуальность:

Парацетамол (paracetamol, acetaminophen) – ненаркотический анальгетик-антипиретик, производное парааминофенола (N-acetyl-paminophenol) активно используемый в амбулаторной практике как эффективное жаропонижающее и анальгезирующее средство.

Отравление ацетаминофеном – распространённый случай токсической интоксикации, так как ацетаминофен входит в состав более 50 лекарственных препаратов. Токсичность зависит от возраста, веса, заболеваний и вредных привычек. Поражение печени возможно при приёме дозы от 4–5 г препарата в сутки. Токсическая доза для детей – от 100 мг/кг, для подростков – от 125–150 мг/кг, для взрослых – от 150 до 250 мг/кг массы тела. Превышение дозы ацетаминофена на 20 г в сутки может закончиться летальным исходом [1].

Гепатотоксическое действие, связанное с повреждающими эффектами метаболитов на гепатоциты, ассоциируется с несколькими механизмами: а) образование ковалентных связей активных метаболитов с белками мембран гепатоцитов, сопровождающееся денатурацией этих белков; б) дегградация мембранных липидов, приводящая к повреждению мембран гепатоцитов; в) нарушение кальциевого гомеостаза, активирующее цитолитические ферменты.

Отравление ацетаминофеном вызывает тяжелые последствия для всего организма, в первую очередь, печеночную недостаточность, так как только от 1 до 4% принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде, а 96–99% принятого количества ацетаминофена метаболизируется в печени микросомальными ферментами [2].

Клинические проявления острого отравления развиваются по трём стадиям:

Начальная стадия возникает в течение первых 2–4–12 часов после приёма токсической дозы препарата, и симптомы тяжёлой интоксикации могут не проявляться. Обычно возникают боли в животе, тошнота, рвота, потеря аппетита, слабость и сонливость.

Вторая стадия – развитие лекарственного гепатита – наступает через 24–48 часов после приёма препарата в высоких дозах. Боли в животе усиливаются (диффузные или ограниченные правым подреберьем), тошнота и рвота усугубляются, возникают признаки энцефалопатии. Желтуха – лёгкой степени тяжести. В крови обнаруживается повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, протромбиновое время удлиняется, креатининемия, протеинурия и олигурия.

Третья стадия характеризуется развитием тяжёлой формы печёночной и полиорганной недостаточности, начиная с 3–6-го дня после отравления. Биохимический анализ крови показывает повышение уровня АЛТ и АСТ, достигающее максимума на

третьи сутки, гипербилирубинемии и увеличение активности щелочной фосфатазы. Редко встречается тяжёлая форма нефропатии – острый тубулярный некроз. Происходит нарушение сознания вплоть до комы, острая сердечно-сосудистая недостаточность, нарушение углеводного обмена, рабдомиолиз (острый некроз скелетных мышц), отёк мозга, острая дыхательная недостаточность и синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания. Смерть наступает на 4–18-й день [1].

Прием высоких доз препарата способен приводить к тяжелому поражению печени по типу центрлобулярного гепатонекроза, нередко заканчивающегося смертью пациента [7].

В связи с такими тяжелыми проявлениями острого отравления ацетаминофеном актуальным является определение биомаркеров степени тяжести и исхода при данном заболевании.

Цель исследования: выявить изменения потенциальных биомаркеров в составе периферической крови и в других биологических жидкостях при отравлении ацетаминофеном из данных литературных источников.

Материалы и методы исследования:

Мы провели систематический обзор доступной литературы и анализ клинических случаев. Для этого использовали поиск литературных источников на платформах «National Library of Medicine», «Elibrary». Мы стремимся предоставить комплексное представление о механизмах действия ацетаминофена в организме, его метаболизме, и о том, как эти факторы влияют на токсические эффекты препарата, поэтому в данный литературный обзор были отобраны 7 статей.

Основная часть:

Миоглобин

При отравлении ацетаминофеном повышение уровня миоглобина может происходить по следующим причинам:

1. Токсическое поражение скелетных мышц. Метаболиты ацетаминофена (N-ацетил-п-бензохинонимин) оказывают прямое цитотоксическое воздействие на мышечные волокна, что приводит к их некрозу и высвобождению миоглобина.

2. При тяжелом отравлении ацетаминофеном может развиваться острая печеночная недостаточность, которая приводит к гипоксии органов и тканей, в том числе мышц, что также приводит к их повреждению.

3. Тяжелая интоксикация ацетаминофеном может осложняться развитием рабдомиолиза (разрушение поперечно-полосатой мускулатуры, повреждение сарколеммы мышц) вследствие массивного выброса миоглобина из некротизированных мышечных волокон.

Миоглобин может повышаться при тяжёлом отравлении ацетаминофеном из-за повреждения мышечной ткани. Определение миоглобина важно для оценки степени повреждения скелетной мускулатуры, своевременного выявления рабдомиолиза и предотвращения развития острой почечной недостаточности.

C-реактивный белок

При отравлении ацетаминофеном наблюдается следующая динамика изменения уровня C-реактивного белка (СРБ), одного из основных маркеров воспаления и повреждения тканей в организме:

1. В начальной стадии отравления (до 24 часов после приема токсической дозы ацетаминофена) уровень СРБ может оставаться в пределах нормы или незначительно повышаться.

2. После 24-48 часов от момента передозировки происходит резкое повышение концентрации СРБ в крови, связанного с развитием некроза гепатоцитов и высвобождением воспалительных медиаторов.

3. Максимальные значения СРБ обычно регистрируются на 3-4 сутки после отравления ацетаминофеном. Степень повышения зависит от тяжести интоксикации. При тяжелых случаях уровень СРБ может возрастать в 10-100 раз по сравнению с нормой.

4. Повышенные значения СРБ сохраняются в течение нескольких дней до начала регенерации гепатоцитов и восстановления функции печени. При благоприятном исходе уровень СРБ постепенно снижается.

С-реактивный белок обычно повышается при отравлении ацетаминофеном, указывая на воспалительный процесс в организме, вызванный повреждением печени. Динамика СРБ отражает развитие и степень воспалительного процесса, связанного с некрозом гепатоцитов. Этот показатель является ценным диагностическим и прогностическим маркером при данной патологии.

В одном из клинических случаев, описанном Khan et al. [4], 22-летний пациент поступил в больницу с болями в животе, спине и двумя эпизодами рвоты через 36 часов после преднамеренной передозировки ацетаминофена в 60 таблеток. Результаты лабораторных исследований показали повышенный уровень креатинина и С-реактивного белка, несмотря на нормальные функциональные тесты печени [4].

Прокальцитонин

Прокальцитонин в клиническом случае, описанном в работе Tschiedel et al. [10], был выше у детей с отравлением ацетаминофеном, чем у пациентов с острой печёночной недостаточностью без отравления (24,8 (0,01-55,57) нг/мл против 1,36 (0,1-44,18) нг/мл; $p < 0,005$). Хотя функции печени и почек у них были лучше, а повреждение клеток печени было схожим в обеих группах [5].

Фактор некроза опухоли- α

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) является одним из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в развитии системного воспалительного ответа при различных патологических состояниях, включая отравление ацетаминофеном.

Динамика изменения уровня ФНО- α при интоксикации ацетаминофеном выглядит следующим образом:

1. На ранних стадиях (первые 24-48 часов после передозировки) концентрация ФНО- α может незначительно повышаться в ответ на начальное повреждение гепатоцитов.

2. По мере прогрессирования некроза клеток печени происходит активация синтеза ФНО- α различными клетками, такими как клетки Купфера, моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты.

3. Максимальные уровни ФНО- α регистрируются обычно на 3-5 сутки после интоксикации, что совпадает с пиком воспалительного процесса и повреждения печени.

4. Степень повышения ФНО- α прямо коррелирует с тяжестью отравления ацетаминофеном. При легких формах его концентрация возрастает в 5-10 раз, при тяжелых - в 20-50 раз по сравнению с нормой.

5. Высокие уровни ФНО- α сохраняются до разрешения воспалительной реакции и начала регенерации гепатоцитов. При благоприятном исходе концентрация ФНО- α постепенно снижается.

Повышение ФНО- α при отравлении ацетаминофеном способствует дальнейшему повреждению печени за счет индукции апоптоза гепатоцитов, активации нейтрофилов и продукции других воспалительных медиаторов. Определение уровня ФНО- α может использоваться как маркер тяжести воспаления и прогноза развития осложнений при данной патологии.

Тропонины I и T

При отравлении ацетаминофеном уровень тропонинов I и T, которые являются высокоспецифичными маркерами повреждения кардиомиоцитов, может повышаться по следующим причинам:

1. Гипоксия миокарда. Передозировка ацетаминофена может привести к развитию острой печеночной недостаточности, которая сопровождается нарушением кислородного снабжения органов и тканей, в том числе сердечной мышцы. Гипоксия миокарда способствует высвобождению тропонинов в кровоток.

2. Прямое токсическое воздействие. При тяжелой интоксикации ацетаминофеном возможно прямое повреждающее действие его метаболитов на кардиомиоциты с последующим высвобождением тропонинов.

3. Окислительный стресс. Передозировка ацетаминофена вызывает истощение запасов глутатиона и развитие окислительного стресса, что также может приводить к повреждению кардиомиоцитов.

4. Умеренное повышение (до 10 раз выше нормы) отмечается при средней и тяжелой интоксикации. Крайне высокие значения тропонинов могут свидетельствовать о развитии острого инфаркта миокарда как осложнения отравления.

Тропонины часто повышаются при тяжёлом отравлении ацетаминофеном, что может указывать на повреждение миокарда. Повышение уровня тропонинов отражает развитие повреждения миокарда, степень которого важно оценивать для прогноза состояния пациента и своевременного лечения.

Интерлейкины

Интерлейкины-1,-6,-8,-10 (ИЛ-1,-6,-8,-10) являются одними из основных медиаторов острой фазы воспаления и играют важную роль в развитии системного воспалительного ответа при различных патологических состояниях, в том числе при отравлении ацетаминофеном.

Динамика изменения уровня ИЛ-1,-6,-8,-10 при интоксикации ацетаминофеном выглядит следующим образом:

1. На ранних стадиях (первые 24-48 часов после передозировки) концентрация ИЛ-1,-6,-8,-10 может оставаться в пределах нормальных значений или незначительно повышаться.

2. По мере прогрессирования некроза гепатоцитов и развития острого повреждения печени происходит резкая активация синтеза и высвобождение ИЛ-1,-6,-8,-10 из различных клеток, включая гепатоциты, клетки Купфера, моноциты, эндотелиальные клетки.

3. Максимальные значения ИЛ-1,-6,-8,-10 регистрируются обычно на 3-5 сутки от момента передозировки, что коррелирует с пиком повышения трансаминаз и других маркеров повреждения печени.

4. Степень повышения ИЛ-1,-6,-8,-10 прямо пропорциональна тяжести интоксикации. При легких формах их уровень может возрасти в 5-10 раз, при тяжелых - в 50-100 раз по сравнению с нормой.

5. Высокие концентрации ИЛ-1,-6,-8,-10 сохраняются до разрешения воспалительного процесса и начала регенерации печени. При благоприятном исходе уровень ИЛ-1,-6,-8,-10 постепенно снижается [6].

6. Ген «интерлейкин-1» отвечает в организме за появление в печени необратимых изменений воспалительной природы [3].

Интерлейкины (ИЛ-1,-6,-8,-10) обычно повышаются при отравлении ацетаминофеном, отражая развитие и степень воспалительного ответа на повреждение печени. Их уровни могут использоваться как маркеры тяжести интоксикации и прогноза исхода отравления.

D-димер

D-димер является продуктом распада фибрина, поэтому его повышение указывает на активацию системы свертывания крови и фибринолиза. При отравлении ацетаминофеном происходят следующие явления:

1. Развитие острого повреждения печени, что может способствовать нарушению синтеза факторов свертывания и состояния антикоагулянтной системы.

2. Активация системного воспалительного ответа, который сопровождается изменениями в свертывающей системе крови.

3. Возможное развитие осложнений, таких как тромбозы, тромбоземболии, которые могут приводить к повышению D-димера.

В большинстве случаев отравления ацетаминофеном уровень D-димера остается в пределах нормальных значений или незначительно повышается.

Заключение

Таким образом, при отравлении ацетаминофеном наблюдаются признаки системного воспаления, повреждения печени и возможного повреждения миокарда и мышц, что отражается в изменении соответствующих биомаркеров.

Список литературы:

1. Боженов О.Ю., Ахметов Д.Х., Лаптиева А.А., Пермяков В.В. и др. Острое отравление ацетаминофеном у детей. Оказание неотложной помощи в реанимационном отделении многопрофильной больницы на примере клинических случаев // Здравоохранение Дальнего Востока. 2024. № 1. с. 10-15.
2. Зобнин Ю.В. Отравление ацетаминофеном: клиника, диагностика, лечение: информационно-методическое письмо для студентов, клинических ординаторов, врачей - интернов, практических врачей // Иркутск : Иркутский государственный медицинский университет. 2002. 37 с.
3. Плеханов А. Н. Острая печеночная недостаточность проблемы и перспективы их решения // Acta Biomedica Scientifica. 2012. Т. 5 № 2. с. 150-159.
4. Khan Z. et al. Acute renal impairment in patients due to paracetamol overdose in the absence of hepatic impairment // Cureus. 2021. no. 12. pp. 1-5.
5. Tschiedel E. et al. Undue elevation of procalcitonin in pediatric paracetamol intoxication is not explained by liver cell injury alone // Annals of Hepatology. 2018. Vol. 17. no. 4. pp. 631-637.
6. Шилов В.В., Лукин В.А., Пивоварова Л.П., Малышев М.Е. Прогностическое значение содержания интерлейкина-6 и D-димера для развития инфекционных осложнений у больных с острыми отравлениями нейролептиками // Профилактическая и клиническая медицина. 2016. Т. 1 № 58. с. 71-76.
7. Шифман Е.М., Ершов А.Л. Парацетамол: терапевтическое применение и проблема острых отравлений // Общая реаниматология. – 2007. №. 1. с. 57-65.

References:

1. Bozhenov O.Yu., Akhmetov D.H., Laptieva A.A., Permyakov V.V., etc. Acute acetaminophen poisoning in children. Emergency care in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital on the example of clinical cases // Healthcare of the Far East. 2024. No. 1. pp. 10-15.
2. Zobnin Yu.V. Acetaminophen poisoning: clinic, diagnosis, treatment: information and methodological letter for students, clinical residents, interns, practitioners // Irkutsk : Irkutsk State Medical University. 2002. 37 p.

3. Plekhanov A. N. Acute liver failure problems and prospects for their solution // Acta Biomedica Scientifica. 2012. №. 5 (2). Pp. 150-159.
4. Khan Z. et al. Acute renal impairment in patients due to paracetamol overdose in the absence of hepatic impairment // Cureus. 2021. No. 12. pp. 1-5.
5. Tschiedel E. et al. Undue elevation of procalcitonin in pediatric paracetamol intoxication is not explained by level cell injury alone // Annals of Hepatology. - 2018. - Vol. 17. - No. 4. - pp. 631-637.
6. Shilov V.V., Lukin V.A., Pivovarova L.P., Malyshev M.E. The prognostic value of interleukin-6 and D-dimer content for the development of infectious complications in patients with acute neuroleptic poisoning // Preventive and clinical medicine. 2016. No. 1 (58). pp. 71-76.
7. Shifman E. M., Ershov A. L. Paracetamol: therapeutic use and the problem of acute poisoning // General intensive care. - 2007. No. 1. pp. 57-65.