

Ю.В.Зобнин

**ОТРАВЛЕНИЕ
ПАРАЦЕТАМОЛОМ:
КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ**

Иркутск 2002

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КОМИТЕТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ АДМИНИСТРАЦИИ
ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ
ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ С КУРСАМИ ПП И ВПТ
ИРКУТСКИЙ ЦЕНТР ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

Утверждаю:
Председатель
Комитета здравоохранения
администрации
Иркутской области, к.м.н.
М.Б. Кошечев



08 2002 г.

Ю.В. Зобнин

**ОТРАВЛЕНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛОМ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

**информационно-методическое письмо для студентов,
клинических ординаторов, врачей интернов,
практических врачей**

**Иркутск
2002**

УДК 615.099 + 615.212 + 615.9

ББК 54.194

З - 78

Печатается по решению Центрального методического совета Иркутского государственного медицинского университета. Протокол № 1 от 14 февраля 2002 г.

Рецензенты:

И.П. Провадо – заведующий Иркутским центром острых отравлений (отделения острых отравлений МУЗ г. Иркутска МСЧ ИАПО), главный токсиколог Иркутской области, заслуженный врач РФ

В.И. Кулинский – заведующий кафедрой биохимии Иркутского государственного медицинского университета, профессор

Г.М. Синькова – начальник отдела охраны здоровья взрослого населения Комитета здравоохранения администрации области, кандидат медицинских наук

ОТРАВЛЕНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛОМ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

**Информационно-методическое письмо подготовлено доцентом кафедры внутренних болезней с курсами ПП и ВПТ ИГМУ, к.м.н.
Ю.В. Зобниным**

Проведен обзор литературных данных об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении острого и хронического (подострого) отравления парацетамолом (ацетаминофеном). Приведена используемая в мировой практике схема специфической (антидотной) терапии. Даны медико-экономические рекомендации по ведению больных в неспециализированных и специализированных лечебных учреждениях. Представлены клинические наблюдения больных с острыми преднамеренными отравлениями парацетамолом. Описание крайне тяжелого отравления иллюстрировано результатами патоморфологического и гистологического исследований.

Предназначено для врачей токсикологов, анестезиологов-реаниматологов, врачей скорой помощи, врачей общей практики, студентов медицинских вузов, клинических ординаторов и врачей интернов.

Издание осуществлено при финансовой поддержке Медицинской акционерной страховой компании Иркутска «МАСКИ»

ISBN 5-93219-060-4

© Зобнин Ю.В.

Введение

Отравления неопиоидными анальгезирующими, жаропонижающими и противоревматическими средствами (Т 39) составляют около 12% в структуре острых отравлений лекарственными веществами (3). В этой группе этиологических факторов острых отравлений Международной классификацией болезней 10 пересмотра специальными рубриками предусматриваются: салицилаты (Т 39.0), **производные пара (4)-аминофенола (Т 39.1)**, производные пиразолона (Т 39.2), другие нестероидные противовоспалительные средства (Т 39.3), противоревматические средства (Т 39.4), другие ненаркотические анальгезирующие и жаропонижающие средства, не классифицированные в других рубриках (Т 39.8), а также неуточненные ненаркотические анальгезирующие, жаропонижающие и противоревматические препараты (Т 39.9). Среди перечисленных групп лекарственных препаратов, особое значение в связи с тяжестью клинического течения и другими аспектами, имеют производные пара (4)-аминофенола (дериваты анилина). До недавнего времени группа производных пара-аминофенола включала два основных действующих вещества – фенацетин и парацетамол.

Фенацетин (Phenacetinum, Acetanilide Acetophenetidin, Acetophenidin, Acetraphenalide, Phenacetin, Phenedin, Phenin и др.) - 1-этокси-4-ацетаминобензол [N-(4-ethoxyphenyl) acetamide, 1-acetyl-p-phenetidin] - обладает жаропонижающим и болеутоляющим действием. По противовоспалительной активности значительно уступает салицилатам, производным пиразолона и другим современным противовоспалительным средствам. Фенацетин входил в состав комбинированных таблетированных препаратов «Асфен», «Кофицил», «Новомигрофен», «Пиркофен», «Седальгин», «Цитрамон».

Рассматриваемый как «пролекарство», фенацетин в организме быстро метаболизируется, образуя парацетамол (основной метаболит). При применении фенацетина могут наблюдаться аллергические реакции (крапивница и др.). Большие дозы препарата могут вызывать метгемоглобинемию и анемию. Описаны также случаи «фенацетинового» нефрита, характеризующегося канальцевой недостаточностью с ацидозом, полиурией, повышением содержания мочевины в крови и др. Предполагают, что нефротоксическое действие может быть вызвано торможением биосинтеза вазодилатирующих простагландинов (ПГЕ). Этот механизм может лежать в основе нефротоксичности других нестероидных противо-

воспалительных препаратов. Фенацетин вызывает гемолиз эритроцитов, приводя к гемоглобинурийному нефрозу.

Имеются указания, что при весьма длительном применении фенацетина некоторые из образующихся метаболитов (ацетил-пара-аминофенон, 2-окси-ацето-фенетидин и др.) могут провоцировать образование опухолей в мочевых путях.

Фенацетин, в связи с нефротоксичностью, образованием метгемоглобина, сульфгемоглобина, гемолизирующим действием, нарушениями со стороны пищеварительного тракта (тошнота, рвота, гастралгия), нейросенсорными нарушениями (головокружение, снижение слуха, диспноэ, брадикардия, обмороки, кома, судороги), возможностью развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а также аутоиммунной гемолитической анемии, в последние годы исключен из номенклатуры лекарственных средств. Его место в ряду анальгетиков-антипиретиков занял парацетамол (6). Последний заменил фенацетин в ряде комбинированных лекарственных препаратов (**цитрамон II** и др.).

В связи с исключением фенацетина из числа лекарственных препаратов, в группе производных пара-аминофенола остался только парацетамол. Мы сочли необходимым привести сведения о побочных и токсических эффектах фенацетина не только в историческом аспекте, но и из-за структурной близости, а также возможной взаимосвязи токсического действия фенацетина и парацетамола. В изученной литературе нам не встретилось материалов, подтверждающих или опровергающих гипотезу о возможности присутствия фенацетина в лекарственных формах парацетамола, а также о возможности «обратного» превращения парацетамола в фенацетин в каких-либо экстремальных ситуациях.

Фармакологическая характеристика парацетамола

Парацетамол (paracetamol, acetaminophen) – ненаркотический анальгетик-антипиретик, производное пара-аминофенола – **N-ацетил-р-аминофенол (N-acetyl-p-aminophenol, 4'-hydroxyacetanilide)**. Белый или с кремовым оттенком порошок, нерастворимый в воде; легко растворим в спирте, хорошо растворим в жирах, является очень слабой кислотой (pK 9,5). По химической структуре близок к фенацетину; вместо этоксиальной группы (OC₂H₅) содержит в пара-положении фенольного ядра гидроксильную группу (OH). Широко применяется и рекламируется парацетамол (**Paracetamolum, Calpol, Efferalgan, Panadol, Tylenol** и др.), который входит в состав около 50 комбинированных лекарственных препаратов (**Колдрекс, Солпадеин, Панадеин, Панадол-Экстра, Панадол-Экстра Солюбиле, Колдак Флю Плюс, Саридон, Эндриус-Анswer, Цитропар, Седальгин-Нео, Миолгин, Цитрамон II** и др.), содержащих

нестероидные противовоспалительные средства, наркотические анальгетики, эфедрин, антигистаминные вещества и др. Используется в качестве жаропонижающего (периферическая вазодилатация и действие на уровне переднего гипоталамуса), а также анальгетического (периферического) средства, обладающего слабой противовоспалительной активностью, за счет снижения синтеза простагландинов.

Парацетамол выпускается в таблетках по 0,25 и 0,5 г, в виде капсул, микстур, сиропа, «шипучих» порошков. Суточная терапевтическая доза для взрослых до 2 г, у детей она от 20 до 30 мг/кг/сут в 3-4 приема. Терапевтическая концентрация препарата в крови 2,5-25 мкг/кг (6).

Фармакокинетика и метаболизм парацетамола

При терапевтических дозах парацетамол быстро и почти полностью всасывается в желудке и в верхних отделах тонкого кишечника, достигая пика концентрации в крови через 30-120 мин. Период его полупребывания в плазме составляет от 1 до 3 часов. Является жирорастворимым соединением, слабой кислотой. 15-25-50% принятой дозы слабо связывается с белками (6). Только от 1 до 4% принятой дозы выводятся с мочой в неизмененном виде. 96-99% принятого количества парацетамола метаболизируется в печени микросомальными ферментами. Основными путями метаболизма (рис. 1) являются конъюгация с глюкуроновой кислотой (55-75%) или сульфатирование (20-40%) с образованием водорастворимых конъюгированных метаболитов, выводимых почками. От 1 до 4% терапевтической дозы препарата окисляется цитохромом P-450 (микросомальное окисление) с образованием электрофильного, высоко активного, нестабильного метаболита **N-ацетил-p-бензохинонимина** (N-acetyl-p-benzo-quinone imine), в норме полностью инактивируемого восстановленным глутатионом, с образованием водорастворимых метаболитов (13). У детей до 9-12 лет преобладает сульфатный путь биотрансформации (40-60%), с увеличением доли глюкуронидного пути от 10% при рождении до 50% к 12 годам (3,13). Парацетамол обладает феноменом ингибирования собственного метаболизма при повторных введениях. Элиминируется почками с мочой в неизменной форме, в виде конъюгированных глюкуронированных и сульфатированных метаболитов, соединений с цистеином и меркаптуровых кислот. Период полувыведения составляет от 2 до 2,5 часов (4,10,11,13,14). Он увеличивается при хронических заболеваниях печени – циррозе (10).

Эпидемиология отравлений парацетамолом

Отравление парацетамолом (код рубрики МКБ-10 – **T 39.1**) представляет серьезную проблему клинической токсикологии. Указывается,

что распространение отравлений этим препаратом носит эпидемический характер. Так, в Великобритании было зарегистрировано в 1968 году 150 случаев отравлений, из которых 7 закончились смертельными исходами, в 1973 году – 7000 случаев и 66 смертей, а в 1977 году было уже 144 смерти в результате отравления парацетамолом. При мультицентровом исследовании, проведенном в США, за десять лет с конца семидесятых годов зарегистрировано 11195, а в 1987 году - 60000 случаев отравлений. Значительное увеличение числа данных отравлений отмечено за последние 10-20 лет во Франции, в Дании, Норвегии и в других европейских странах. В мировой практике парацетамол является основной причиной отравлений гепатотропными ядами (11,12,13,14,16,17). Значительное число отравлений парацетамолом обусловлено широким применением и большой доступностью препарата. В России отравления парацетамолом до последнего времени оставались сравнительно редкими. Сообщается об единичных случаях отравлений по данным различных токсикологических центров (1,7). Появление на отечественном фармацевтическом рынке большого числа лекарственных форм, содержащих парацетамол, в том числе усиленного и пролонгированного действия, а также высоких доз препарата, входящих в одну упаковку (до 100 таблеток), позволяет ожидать увеличения числа данных отравлений. По материалам Иркутского центра острых отравлений, за последние три года отмечено появление отравлений парацетамолом, в том числе в крайне тяжелых формах. Складывается впечатление, что наибольшее количество этих отравлений регистрируется в период эпидемии гриппа (3).

Условия и причины возникновения отравления

Наиболее частыми причинами отравления парацетамолом является преднамеренный прием больших доз препарата (изолированного или в смеси с другими лекарственными веществами) с суицидальной целью. Случайное отравление возможно при несчастном случае или передозировке препарата вследствие самолечения или медицинской ошибки. Указывается на возможность подострых и хронических отравлений. Считается, что риск относительной передозировки и возникновения токсических эффектов парацетамола наиболее высок у лиц, страдающих заболеваниями печени, хронической сердечно-легочной, почечной недостаточностью, у хронических алкоголиков, у принимающих лекарственные препараты-индукторы печеночных ферментов, а также у истощенных субъектов и у беременных женщин (11).

Патогенез отравления

Токсикокинетика и токсикодинамика парацетамола. При употреблении токсических доз парацетамола время его всасывания и период полужизни значительно увеличиваются. Плазматический пик концентрации достигается к 4 часу. Период полувыведения значительно удлиняется. При удлинении его до 4 часов обнаруживаются признаки цитолиза гепатоцитов, до 12 часов – часто развивается печеночная энцефалопатия. Пути метаболизма парацетамола остаются прежними, но значительно изменяется их соотношение. С одной стороны, печень, в условиях повышенной нагрузки, выделяет в общий кровоток меньшее количество метаболитов и значительно большее количество неизмененного парацетамола. С другой стороны, печень насыщена продуктами конъюгации с сульфгидрильными группами и глюкуроновой кислотой, метаболизм изменяется с образованием промежуточных токсических метаболитов, продуцирующихся в большом количестве. Особое значение приобретает увеличение количества высоко реактивного неустойчивого метаболита N-ацетил-p-бензохинонимина, вследствие недостаточного синтеза или истощения запасов глутатиона.

Гепатотоксичность. В гепатотоксическом действии, связанном с повреждающими эффектами макромолекул и других метаболитов на гепатоцит, ассоциируется несколько механизмов:

- 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.

Сочетание указанных механизмов повреждения приводит к развитию центрлобулярных некрозов печени. Такая локализация повреждения обуславливается максимальной концентрацией цитохрома P 450 в центрлобулярной зоне (зоне 3). Существует высокая индивидуальная восприимчивость к парацетамолу. Его токсические эффекты могут снижаться при высоких концентрациях восстановленного глутатиона или возрастать у людей, длительно голодающих или имеющих генетические особенности. Токсические эффекты парацетамола снижаются при предварительном приеме веществ, содержащих свободные или высвобождаемые SH-группы.

Нефротоксичность. Прямое повреждающее действие парацетамола на почки сравнительно редко. Оно, как правило, связано с образованием *in situ* токсических метаболитов, возникающих под действием простагландин-синтаз. В эксперименте на крысах доказан почечный метабо-

лизм парацетамола, приводящий к образованию свободнорадикальных соединений, обладающих нефротоксичностью. Повреждение почек возможно в результате функциональных (гиповолемия), ятрогенных (нефротоксические препараты) механизмов, а также при развитии гепаторенального синдрома. Острая почечная недостаточность развивается преимущественно при выраженных нарушениях функции печени, хотя опубликованы наблюдения о возникновении ее и без печеночной недостаточности. В основе лежит развитие тубулоинтерстициального нефрита, сопровождающегося люмбалгией.

Кардиотоксичность. До настоящего времени, не установлено является ли кардиотоксическое действие парацетамола прямым или оно опосредовано гемодинамическими нарушениями. Тахикардия и снижение артериального давления обнаруживаются преимущественно при тяжелом отравлении. Отмечаются изменения на ЭКГ, вероятно, связанные с гипокалиемией. Повышение активности креатинфосфокиназы. Редкие случаи кардиомиопатии.

Повреждения пищеварительного тракта. Обычно доминируют в клинической картине отравления, проявляясь тошнотой, рвотой и гастралгиями, сочетаясь с начальными нарушениями функции печени. Их отсутствие не всегда является благоприятным признаком. Нередко развитие острого панкреатита, сочетающегося с токсическим гепатитом.

Нейросенсорные нарушения. В начальной фазе отравления проявляются сомноленцией и астенией. В последующем развиваются прогрессирующие нарушения функции нервной системы, связанные, в первую очередь, с повреждением печени.

Гепатотоксические эффекты возможны при приеме препарата в дозе от 4-5 г. При употреблении дозы 125 мг/кг возникает риск повреждения печени, при приеме 250 мг/кг – гепатотоксичность проявляется определенно. Трудно определить токсическую дозу у детей до 10 лет, у которых отмечается более высокая резистентность, чем у взрослых. Указывается, что у детей токсическая доза от 100 мг/кг. Гепатотоксичные эффекты у подростков обнаруживаются при дозе от 125-150 мг/кг. У взрослых гепатотоксичность обычно проявляется при дозе от 150 до 250 мг/кг. Объем распределения 0,8-1 л/кг. Токсическая концентрация препарата в крови 150-300-400 мкг/мл, смертельная - > 150-160 (средняя – 250) мкг/мл. Летальная доза для детей **4 г**, для взрослых – **8-10-15 г** (2,4,8,11,14).

Рисунок 1. СХЕМА МЕТАБОЛИЗМА ПАРАЦЕТАМОЛА



Клиническая картина отравления

Отравление парацетамолом относится к числу интоксикаций, при которых наблюдается скрытый период. Клинические проявления острого отравления развиваются по стадиям. Интенсивность начальных симптомов не всегда определяет исход заболевания.

I стадия – начальная (легкая степень) – развивается в первые 2-4-12-24 часа, с момента приема токсической дозы препарата, симптомы интоксикации могут полностью отсутствовать. Чаще появляются боли в животе, тошнота, рвота, отсутствие аппетита, слабость, сонливость. В большинстве случаев интоксикация дальше не развивается, и наступает выздоровление.

II стадия - цитолитического гепатита (средней степени тяжести) - развивается через 24-48 часов после приема препарата, при большей дозе яда или на фоне предшествующих заболеваний печени, злоупотребления алкоголем. Усиливаются боли в животе (диффузные или локализованные в правом подреберье), нарастают тошнота, рвота, появляются признаки энцефалопатии, двусторонняя люмбалгия. Желтуха может отсутствовать или быть умеренной. Обнаруживается повышение содержания в крови АлАТ и АсАТ, билирубина, удлинение протромбинового времени, креатининемия, гиперфосфатурия, протеинурия, олигоурия. Во многих случаях проявления данной стадии отравления не прогрессируют и возможно восстановление функции поврежденных органов.

III стадия – печеночной недостаточности (тяжелой степени тяжести) – с 3-6-х суток с момента отравления развиваются отчетливые признаки печеночной и почечной недостаточности. Выявляется повышение содержания в крови АлАТ и АсАТ, достигающее максимума (в 20 и больше раз от нормы, до 10000 МЕ) на третьи сутки. Повышение активности АлАТ часто оказывается более значительным, чем повышение активности АсАТ. Умеренная гипербилирубинемия с увеличением обеих фракций. Гиперхолестеринемия. Умеренные проявления холестатического синдрома (повышение активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы). Увеличение активности гидроксипутиратдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы. Нарушения свертываемости крови (гипопротромбинемия). Лейкоцитоз, панцитопения. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Относительно редко нефропатия тяжелой степени (почечная недостаточность) – острый тубулярный некроз. Энцефалопатия (интоксикационный психоз, нарастающее угнетение сознания, кома). Артериальная гипотония. Кардиопатия. Гипотермия. Шок. Неукротимая рвота. Панкреатит

(гиперамилаземия). Гипогликемия. Гипергликемия. Метаболический ацидоз (лактоацидоз). Снижение бикарбонатов в плазме. Умеренная гипокалиемия. Гипофосфатемия и гиперфосфатурия. Рабдомиолиз (острый некроз скелетных мышц). Отек мозга, диспноэ, паралич дыхательного центра. Быстрый смертельный исход (4-18 сутки). Описаны молниеносные (фульминантные) формы токсического поражения печени, требующие решения вопроса о трансплантации органа. При благополучном исходе нормализация функции печени через одну-две-три недели после отравления (5,11,14).

Прогноз при отравлении парацетамолом

Прогноз благоприятен для детей младше 6 лет, у которых выраженная интоксикация не развивается даже после употребления сравнительно больших доз парацетамола. Отчетливой связи между принятой дозой парацетамола и тяжестью гепатотоксического эффекта не выявлено. Более отчетливо прогноз может быть определен при измерении концентрации парацетамола в плазме крови, интерпретируемой в зависимости от времени, прошедшего с момента приема. Так, у 90% пациентов наблюдали тяжелую гепатопатию при парацетамолемии свыше 300 мг/мл (1984 мкмоль/л) к четвертому часу и выше 75 мг/мл (496 мкмоль/л) к двенадцатому часу. У 60% пациентов тяжелую гепатопатию наблюдали при парацетамолемии свыше или равной 200 мг/мл (1323 мкмоль/л) к четвертому часу и до 30 мг/мл (198 мкмоль/л) к пятнадцатому часу. Риск был нулевым, если уровень парацетамолемии был ниже 150 мг/мл (992 мкмоль/л) к четвертому часу и ниже 25 мг/л (165 мкмоль/л) к пятнадцатому часу. Эти данные не отражают ситуации острых отравлений с использованием пролонгированных форм парацетамола, неоднократного приема или высокой индивидуальной чувствительности пострадавших. Кроме того, прогностическое значение имеет не только плазматическая концентрация самого парацетамола, но и содержание его метаболитов, которые определяются одновременно. Другим значимым прогностическим фактором, свидетельствующим о неблагоприятном течении отравления, является увеличение периода полужизни парацетамола свыше 4 часов. Сомнительный прогноз у больных, имеющих печеночные проявления, печеночную недостаточность, энцефалопатию, судороги, почечную недостаточность и метаболический ацидоз, нарушения коагуляции. В подобных случаях может возникнуть необходимость экстренной трансплантации печени.

Риск серьезных повреждений печени имеется у больных с прежде существовавшими заболеваниями печени, у беременных женщин, у хронических алкоголиков, у истощенных больных, голодающих или постящихся, у пациентов, принимавших лечение препаратами-индукторами

микросомальных печеночных ферментов (барбитураты, аминазин, карбамазепин и др.). В результате индукции микросомальных ферментов печени ускоряется метаболизм парацетамола, что приводит к увеличению общего количества токсических метаболитов. Если при развитии печеночной недостаточности смертность составляет до 60%, то при предшествующем приеме препаратов-индукторов она достигает 98%. Алкоголь, индуцируя цитохром P 450 3a (P 450 – II – E I), усиливает токсичность парацетамола.

Сердечно-легочная и почечная недостаточность у пожилых людей повышает риск повреждения печени даже после приема умеренных доз парацетамола.

Парацетамол проникает через плацентарный барьер, но никаких тератогенных эффектов не описано. Не имеется противопоказаний для приема во время беременности и лактации. После острого отравления парацетамолом у беременных не существует обязательных показаний для искусственного прерывания беременности. В то же время, исследованиями показано, что раннее лечение N-ацетилцистеином снижает риск спонтанного прерывания беременности и смерти плода. Повреждения печени и нарушения гомеостаза у плода возможны, если имеются проявления гепатотоксического действия у матери (11,14).

Хроническая интоксикация

В настоящее время установлено, что ежедневный прием парацетамола в дозах от 5 до 8 г в течение менее трех недель может дать гепатотоксический эффект у лиц, не страдающих хроническим алкоголизмом. Имеется несколько наблюдений развития острого гепатита, ассоциированного или нет с почечной недостаточностью при длительном употреблении парацетамола в терапевтических дозах. В одном из случаев пациент злоупотреблял алкоголем, в другом – принимал фенобарбитал. Механизм данных повреждений связывается с активацией системы цитохрома P 450, сочетающейся с угнетением внутриклеточной системы глутатиона (11,13,14).

Диагностика

Диагноз отравления парацетамолом обычно не представляет трудностей, если известен анамнез (11,14). При сборе анамнеза со слов пострадавшего или его окружающих необходимо выяснить название принятого препарата, его дозу. Особое значение имеют сведения о времени (продолжительности) принятия или употребления лекарственного средства. Полученные данные должны быть максимально полно отражены в

направительных документах – «Сопроводительном листе», направлении на госпитализацию. Оптимальным вариантом является заполнение «Карты догоспитального обследования больного с острым отравлением», рекомендованной кафедрой клинической токсикологии и профессиональных заболеваний УГМА (9), а также использование сведений «Экстренного извещения о случае острого отравления химической этиологии» (учетная форма № 58-1/у, приложение № 1 к приказу МЗ РФ № 460 от 29.12.2000).

Положительное решение о госпитализации должно приниматься при наличии анамнестических данных об употреблении яда, в дозе, теоретически превышающей токсическую, а также при неизвестной дозе, независимо от возможного удовлетворительного состояния больного и отсутствия явных клинических проявлений на момент обращения за медицинской помощью.

На госпитальном этапе диагностическая тактика в отношении больного, независимо от состояния на момент поступления, должна осуществляться по медико-экономическим стандартам острого отравления лекарственными веществами, тяжелой степени, осложненного острой печеночной, почечной недостаточностью. При поступлении больного должны быть проведены в экстренном порядке: общий анализ крови, УМСС, определение уровней гликемии, билирубинемии, трансаминаземии, креатининемии, амилаземии, активности щелочной фосфатазы, определение уровней калия, натрия, кальция и хлоридов в крови, тимоловая проба, взятие крови для токсико-химического исследования, общий анализ мочи. Если не были выполнены по экстренным показаниям, то в плановом порядке определяются: уровень общего белка и его фракций в крови, холестерина, коагулограмма, определение активности лактатдегидрогеназы и гамма-глутамилтранспептидазы, наличие маркеров вирусного гепатита А, В, С, контроль фильтрационной и концентрационной функций почек.

Особое значение имеет динамическое исследование уровней билирубина и активности трансаминаз (АсАТ, АлАТ), креатинина и протромбина в крови. Определение этих показателей производится в момент поступления пациента, оно повторяется через 12 часов и проводится ежедневно при тяжелом течении отравления.

Если больной госпитализируется в неспециализированное отделение, то необходима консультация токсиколога [телефоны в Иркутске: взрослые – (3952) 328382; дети – (3952) 291655].

Дифференциальный диагноз

Основу дифференциальной диагностики отравления парацетамолом составляет тщательный сбор анамнеза: сведения о приеме токсической

дозы яда, об отсутствии контакта с другими гепатотоксическими веществами (четырёххлористым углеродом, дихлорэтаном, бледной поганкой, белым фосфором), отсутствии предшествующих гемотрансфузий, инъекций, эпидемических факторов, делающих возможным заражение вирусным гепатитом.

Токсикохимическая диагностика

Определение концентрации парацетамола в плазме крови имеет не только диагностическое, в том числе юридическое значение, но и позволяет прогнозировать отсутствие или наличие интоксикации парацетамолом и ее вероятную тяжесть в ранние сроки с момента принятия препарата (от 4 до 15-24 часов). По номограммам (Prescott, 1971; Rumack et coll., 1975; Smilkstein et al., 1991) полулогарифмической зависимости уровня парацетамолемии от времени оценивают вероятность, возможность и отсутствие гепатотоксичности (рис. 2).

С момента возникновения первых отравлений парацетамолом были использованы практически все аналитические методы его определения в биологических средах (колориметрические и спектрофотометрические, хроматографические, энзимологические, иммунологические). Указывается, что для выбора того или иного метода для использования в клинической токсикологии наибольшее значение имеют специфичность и скорость выполнения исследований.

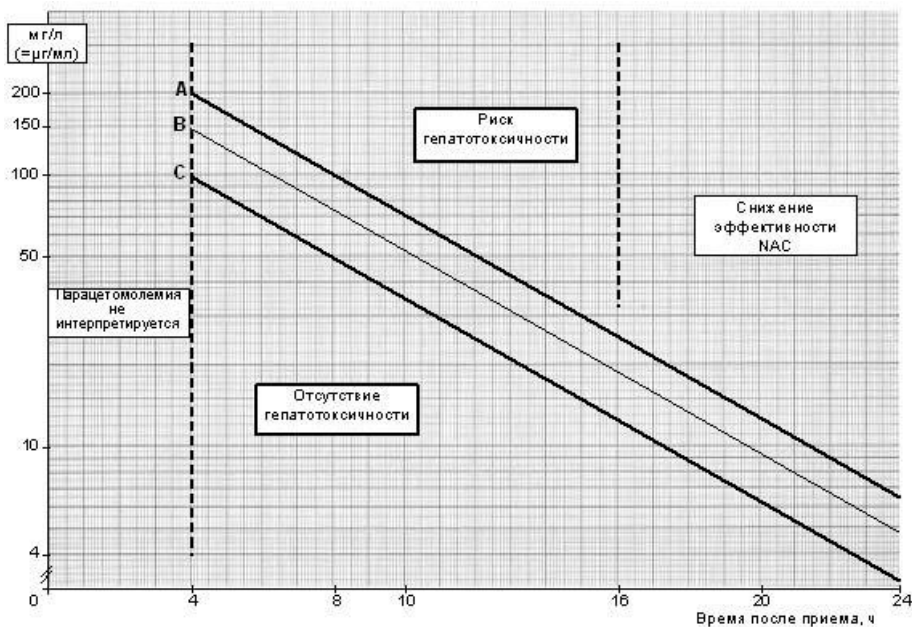
Чувствительность метода менее важна, в связи с тем, что клиническое значение имеет только диапазон концентраций от 10 до 500 мг/л. Специфичность, напротив, очень важна, так как для прогнозирования течения интоксикации необходимо определение самого парацетамола, а не его неактивных конъюгированных метаболитов или химически близких субстанций.

Проведенными сравнительными исследованиями установлено, что жидкостная хроматография высокого разрешения является высокоспецифичным методом исследования, но требующим длительного определения. Это затрудняет ее использование при оказании неотложной помощи.

Спектрофотометрическое (колориметрическое) определение в ультрафиолетовой и видимой областях, относительно просто в исполнении и требует не очень много времени, но не обладает высокой специфичностью, что ограничивает его применение при смешанных интоксикациях.

Наиболее быстрыми в исполнении и высокоспецифичными являются методы иммуноферментного анализа (техника ЕМІТ). Простота и скорость выполнения делают эти методы идеальными для нужд неотложной токсикологии (13).

**Рисунок 2. АДАПТИРОВАННАЯ НОМОГРАММА
Rumack & Matthew
ДЛЯ ОЦЕНКИ ОТРАВЛЕНИЙ ПАРАЦЕТАМОЛОМ**
Полулогарифмическая зависимость уровня препарата в плазме от
времени (17)



Правила пользования номограммой:

- 1) по временным координатам судят о времени приема препарата;
- 2) уровень в плазме, измеренный в первые 4 ч, не отражает его пикового уровня;
- 3) данные номограммы можно использовать только применительно к больному с однократным острым отравлением;
- 4) нижняя сплошная линия на 25% ниже стандартной номограммы предназначена для учета возможных ошибок в определении уровня препарата в плазме и оценке времени, прошедшего с момента приема парацетамола.

Патоморфология

При гистологическом исследовании печени всегда обнаруживаются центролобулярные некрозы (зоны 3), признаки жировой дистрофии и никогда не выявляется стеатоз. Возможны различные проявления холестаза. Могут обнаруживаться воспалительные инфильтраты с коллапсом стромы. Может отмечаться массивная деградация коллагена, но она не приводит к циррозу. У лиц, перенесших тяжелое отравление, никогда не выявляется развитие хронического гепатита или цирроза (10,14).

Лечение отравления парацетамолом

1. Усиление естественной детоксикации. В первый час с момента приема препарата - вызывание рвоты раздражением корня языка и мягкого неба, рвотные средства (апоморфин, ипекакуана).

В первые шесть часов с момента приема препарата – зондовое промывание желудка. Энтеросорбент (уголь активированный, уголь активированный «КМ», уголь активированный СКН, энтеросорбент СКН, полифепан и др.) за 30-40 мин до начала пероральной антидотной терапии. Вводят до 80-100 г сорбента внутрь в виде жидкой взвеси в 100-150 мл воды. Солевое слабительное.

Рекомендованы форсированный диурез с ощелачиванием крови, в тяжелых случаях – гемодиализ, хотя эффективность этих методов оценивается по-разному. Указывается, что форсированный диурез и гемодиализ не увеличивают экскрецию парацетамола и его метаболитов, уже связавшихся с белками тканей. Период полувыведения парацетамола из плазмы крови при гемодиализе 1,5 часа. Клиническим опытом доказана целесообразность применения гемосорбции.

2. Специфическая терапия. Основным методом лечения острого отравления является специфическая терапия. Она наиболее эффективна при начале проведения в первые двенадцать часов с момента приема яда. Несмотря на снижение эффективности специфической терапии в более поздние сроки, указывается на необходимость ее проведения даже при более позднем начале (через 12-24 часа с момента отравления), до улучшения состояния печени. Исследования на здоровых добровольцах показали, что применение антидота ускоряет элиминацию парацетамола в два раза. У больных, имевших проявления печеночной недостаточности, проведение антидотной терапии значительно снизило летальность. В мировой и отечественной практике в качестве средства антидотной терапии используется **N-ацетилцистеин (N-acetyl-L-cysteine, NAC, Acetylcysteine, LNC)** (5,11,14). Препарат включен в «Список антидотов

и других лекарственных препаратов, применяемых при острых отравлениях, в качестве средств специфической фармакотерапии» (приложение № 7 к приказу № 9 МЗ РФ от 08.01.02 «О мерах по совершенствованию организации токсикологической помощи населению РФ»). Ацетилцистеин проникает в гепатоциты, является донатором SH-групп для синтеза глутатиона. Лечение ацетилцистеином показано во всех случаях приема парацетамола в дозе от 5 г у взрослых и от 100 мг/кг у детей (11).

Ацетилцистеин (Acetylcysteinum, Flumucil, Mucomyst, Mucosolvin и др.) – 10% р-р в ампулах 2 мл и 5% р-р в ампулах по 10 мл. Таблетированные формы: **Tixair** (200 мг), **АЦЦ (АСС Лонг шипучие таблетки)** по 100, 200, 600 мг, **Ацетилцистеин Седико шипучий быстрорастворимый** (200 мг).

Пероральный прием (при отсутствии рвоты или лекарственных форм для внутривенного введения) таблетированный препарат или раствор дается в начальной (в первые 10-16 часов) дозе **140 мг/кг**, затем **70 мг/кг** каждые 4 часа (в течение 72 часов, всего 17-18 доз, 1260-1330 мг/кг). В связи с неприятным вкусом раствора ацетилцистеина, рекомендуется давать его с фруктовым соком. Растворимые шипучие формы препарата не обладают неприятным вкусом. Может вводиться через интрагастральный зонд непосредственно в ДПК. При массе тела больного 70 кг, это: для первого приема - 16 таблеток, для последующих приемов – по 8 таблеток АЦЦ по 600 мг.

Внутривенное введение: начальная доза **150 мг/кг** в 250 мл 5% р-ра глюкозы капельно в течение 15 (**60**) мин, затем **50 мг/кг** в 500 мл 5% р-ра глюкозы в течение 4 часов, после чего **100 мг/кг** в 1000 мл 5% р-ра глюкозы в течение 16 часов. При массе тела больного 70 кг, это: для первого введения – 210 мл, для второго введения – 70 мл, для последующего введения 140 мл 5% р-ра ацетилцистеина.

Побочными эффектами (даже парентерального введения антидота), чаще всего, было появление тошноты и рвоты. При внутривенном введении ацетилцистеина в 2-3% случаев наблюдали аллергические реакции (прурит, уртикарные высыпания) и даже анафилактикоидный шок (гипотензия, одышка). Наблюдавшиеся реакции были связаны с быстрым введением первой дозы препарата, поэтому рекомендовано удлинить время этой инфузии до 1 часа.

Продолжительность проведения специфической терапии является предметом дискуссии. При пероральном способе введения рекомендуется ее продолжение в течение 72 часов, при внутривенном введении – 20-21 часа. Современные исследования позволяют рекомендовать проведение антидотной терапии в течение определяемой парацетамолемии.

У беременных женщин токсичность парацетамола значительно превосходит потенциальную токсичность ацетилцистеина. В проспективном

исследовании 113 беременных женщин, перенесших отравление, не обнаружили врожденных аномалий у плода, вызванных ацетилцистеином. При этом отказ от применения ацетилцистеина в первом триместре беременности, привел к значимому увеличению числа мертворождений и спонтанных аборт (11,14).

3. Синдромальная (симптоматическая) терапия. Лечение печечно-почечной недостаточности с использованием бужирования и катетеризации почечной вены с последующим внутривенным введением глюкокортикоидов, эссенциальных фосфолипидов, спазмолитиков, витаминов группы В. В комплекс активных методов детоксикации включаются «клеточные» диализы с использованием ксеногенных гепатоцитов, плазмаферез. Гипербарическая оксигенация. Коррекция ацидоза, водно-электролитных нарушений, гипокоагуляции, гипоксемии. ИВЛ. Парентеральное питание. При почечной недостаточности исключение нефротоксичных препаратов, проведение гемодиализа, гемодиализа-фильтрации.

Фульминантное течение токсического гепатита может быть показанием к трансплантации печени, осуществляемой в специализированных центрах.

При хронической интоксикации показаниями для проведения антидотной терапии могут быть:

- а) длительный прием парацетамола в дозе, превышающей рекомендованную суточную терапевтическую дозу препарата;
- б) выявление гиперферментемии (повышение уровней АсАТ, АлАТ);
- в) парацетамолемия, превышающая терапевтическую (11).

Клинические примеры

Большой Д., 31 года (история болезни № 1831), доставлен в отделение острых отравлений МСЧ ИАПО машиной скорой медицинской помощи 27 февраля 2002 г. в 21.30, с жалобами на резкую слабость, боли в животе. Из анамнеза выяснено, что около 6 часов назад, находясь в состоянии алкогольного опьянения, на фоне ссоры, принял смесь лекарственных веществ (парацетамол – 20 таб. по 0,5; стрептоцид – 10 таб. по 0,5 и др.), после чего лег, вскоре появилось головокружение, жар, озноб, позывы на рвоту, пытался принимать алкогольные напитки. К вечеру narosла слабость, появились боли в животе, в связи с чем, вызвана скорая помощь. На догоспитальном этапе проведено промывание желудка, в промывных водах следов лекарственных веществ не обнаружено.

При объективном исследовании в момент поступления состояние ближе к удовлетворительному, явных отклонений от нормы по органам и системам не выявлено.

Больной госпитализирован в отделение острых отравлений. При лабораторном исследовании в крови и в моче не выявлено отклонений от нормы. При исследовании плазмы крови методом высоко эффективной жидкостной хроматографии выявлено наличие парацетамола в концентрации 1,04 мкг/мл (кровь взята через 22 часа с момента приема препарата).

С момента поступления больному начата антидотная (Ацетилцистеин Седико шипучий быстрорастворимый), дезинтоксикационная и корригирующая (растворы Рингера, глюкозы и др.) терапия.

В плановом порядке проведено инструментальное обследование (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиография) и др. Существенных изменений не выявлено.

На вторые-третьи сутки с момента отравления: жалобы на слабость, сухость во рту, боли в правом подреберье и поясничной области, изменение цвета мочи и уменьшение ее количества. Состояние средней тяжести, в сознании, оглушенность, положение активное. Кожные покровы обычной окраски, повышенной влажности, гиперемия лица, гиперемия конъюнктив. Зрачки обычных размеров, равные, реакции на свет сохранены. Мышечный тонус обычный, симметричный. Тремор кистей рук. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 88 в мин. АД 140/95 мм рт.ст. Живот мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье, печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез сохранен, адекватный. В крови выявлено увеличение содержания билирубина и активности АлАТ, на 20-25% превышающее верхнюю границу нормы. В моче появилась умеренная протеинурия (0,066 г/л).

Продолжена антидотная, дезинтоксикационная симптоматическая терапия.

В последующие дни отклонений от нормы в биохимических показателях крови не отмечалось.

Пациент выписан из отделения на девятые сутки в удовлетворительном состоянии.

Заключительный клинический диагноз: Острое отравление смесью лекарственных препаратов (парацетамол и др.), средней степени тяжести. Алкогольная интоксикация.

Своевременное обращение за медицинской помощью и раннее начало антидотной терапии позволило предотвратить серьезные последствия приема токсической дозы парацетамола.

Больной А., 21 года, (история болезни № 8724) доставлен машиной скорой помощи в отделение острых отравлений МСЧ ИАПО в 1 час 35

мин 2 ноября 2001 г. с жалобами на слабость, сонливость, боли в животе. Из анамнеза выяснено, что около 7 часов назад, с суицидальной целью принял 15 г парацетамола. Гепатитом не болел. Аллергических реакций не было.

При поступлении: Состояние ближе к удовлетворительному, сознание ясное, активен, контактен. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Зрачки обычных размеров, равные, реакции на свет сохранены. Менингеальных знаков нет. Кожные покровы обычной окраски, влажные. Дыхание свободное, в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД 12 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 82 в мин. АД 130/80 мм рт.ст. Пульс удовлетворительных качеств, 82 в мин. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Почки, селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез сохранен.

По лабораторным данным: в крови – гемоглобин 141 г/л, эритроциты $4,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $9,1 \times 10^9$ /л, эозинофилы 2, палочкоядерные 7, сегментоядерные 57, лимфоциты 30, моноциты 4%. Сахар 7,6 ммоль/л, билирубин 18,80 мкмоль/л, алкоголь не обнаружен. В моче – без особенностей.

Проведено промывание желудка. Начата дезинтоксикационная и синдромальная терапия.

В 7.00 – на фоне проводимого лечения состояние несколько улучшилось, сохраняются жалобы на слабость. Температура тела нормальная. Сознание ясное, слух, зрение не нарушены. Зрачки обычных размеров, равные, реакции на свет сохранены. Кожные покровы обычной окраски и влажности. В легких и сердце без особенностей. АД 120/70 мм рт.ст. ЧСС 78 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Стул, диурез в норме.

В 11.00 – жалобы на слабость, сонливость, боли в животе, тяжесть в правом подреберье, потемнение мочи. Объективно: состояние средней тяжести, сознание сохранено, оглушенность. Положение активное. Кожные покровы бледные, обычной влажности. Конъюнктивы бледные, склеры обычной окраски. Видимые слизистые обычной окраски. Дыхание свободное, в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 96 в мин. АД 160/90 мм рт.ст. Язык ярко красный, гладкий. Живот мягкий, болезненный в правом подреберье. Край печени выступает из-под реберной дуги на 2 см. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез сохранен. Моча темно-желтого цвета.

Продолжена дезинтоксикационная и симптоматическая терапия.

3.11.01 в 8.00 – жалобы на слабость, отсутствие аппетита, боли в правом подреберье. Фон настроения снижен. В легких дыхание везику-

лярное, несколько ослабленное в задненижних отделах справа, хрипов нет. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 92 в мин. АД 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Край печени выступает из-под реберной дуги на 1,5-2 см.

В 17.00 – динамика отрицательная, вял, апатичен, беспокоят боли в области сердца, рвота. По органам и системам без изменений. ЧСС 120 в мин, АД 120/80 мм рт.ст.

На ЭКГ: PQ 0,12 ; QRS 0,08 ; QT 0,24 ; RR 0,42. Выраженная синусовая тахикардия 143 в мин. Отклонение электрической оси сердца вправо. Нижнебоковой синдром ранней реполяризации желудочков.

В 17.15 - жалобы на сухость во рту, боли в эпигастрии, тошноту, рвоту «кофейной гущей» трижды в течение часа, общую слабость. Состояние тяжелое, кожные покровы обычной окраски. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 26-28 в мин. Тоны сердца ритмичные. ЧСС 132 в мин. АД 110/20 мм рт.ст. Язык сухой, покрыт у корня коричневым налетом. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии, правом подреберье. Край печени выступает из-под реберной дуги на 2-3 см. Стул оформленный, коричневый.

В 17.50 пациент переведен в палату интенсивной терапии и реанимации. Состояние тяжелое, сознание сохранено, оглушенность. Рвота «кофейной гущей» с примесью свежей крови. Кожные покровы с серо-землистым оттенком, обычной влажности. Дыхание самостоятельное, достаточное. При аускультации выслушиваются рассеянные сухие хрипы. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. ЧСС 118 в мин. АД 140/80 мм рт.ст. Живот умеренно вздут, мягкий, безболезненный. Диурез по катетеру сохранен.

Произведена катетеризация подключичной вены. Установлен желудочный зонд. По зонду «кофейная гуща», произведено промывание желудка (8 л) до чистых промывных вод.

В 21.00 – состояние тяжелое, с отрицательной динамикой. Сомнолентность. Гемодинамика устойчивая. Язык сухой, живот умеренно вздут, мягкий. Печень ниже края реберной дуги. По зонду желудочное содержимое без примеси свежей крови. Симптомов раздражения брюшины нет.

В 21.15 – в динамике состояние ухудшается. Выраженные явления энцефалопатии: продуктивному контакту недоступен, психомоторное возбуждение, галлюциноз. Цианоз губ. ЧДД 28 в мин. По желудочному зонду отходит содержимое темно-коричневого цвета. Тоны сердца ритмичные. ЧСС 108 в мин. АД 110/70 мм рт.ст. Живот вздут, болезненный в эпигастрии.

В 22.00 – состояние с отрицательной динамикой. Нарастают явления эндогенной интоксикации, энцефалопатии, сознание спутанное, пси-

хомоторное возбуждение. Дыхание самостоятельное. В легких рассеянные сухие хрипы. ЧДД 36 в мин.

По лабораторным данным 3.11: в крови – гемоглобин 156 и 132 г/л, эритроциты 4,6 и $3,9 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $39,6 \times 10^9$ /л, эозинофилы 0, палочкоядерные 31, сегментоядерные 60, лимфоциты 6, моноциты 3%. Сахар 4,9 ммоль/л, билирубин общий 76,13 – прямой 35,8 – непрямой 40,3 мкмоль/л, диастаза крови 12,5 гр·ч/л, протромбиновый индекс 91,1%, гематокрит 52%, мочевины 4,0 ммоль/л, белок 81,3 г/л, фибриноген 3,8 г/л.

Проводилась интенсивная терапия. За сутки введено 2000,0. Диурез 200,0.

4.11 в 7.00 – состояние с отрицательной динамикой, нарастают явления эндогенной интоксикации, легочно-сердечной недостаточности. Сознание отсутствует, сохранена реакция на болевые раздражители. Дыхание самостоятельное, ЧДД 36 в мин. АД 70/40 мм рт.ст. ЧСС 112 в мин. По зонду «кофейная гуща» 300,0.

В 8.30 – сознание отсутствует, реакция на болевые раздражители снижена, сухожильные рефлексы снижены, зрачки расширены, реакции на свет отсутствуют. Кожные покровы бледные, влажные. ЧДД 36 в мин., АД 70/40 мм рт.ст., ЧСС 100 в мин. Пульс нитевидный.

В 9.00 – состояние крайне тяжелое, сознание отсутствует, реакция на болевые раздражители отсутствует. Дыхание аритмичное. ЧДД 34 в мин. Кожные покровы бледные, акроцианоз. Интубирован. Гемодинамика поддерживается инфузией дофамина – 5-8 мг/кг. АД 85/50 мм рт.ст. По зонду небольшое количество жидкости темно-коричневого цвета. Диурез 30,0.

Продолжалась патогенетическая и синдромальная терапия.

По лабораторным данным 4.11: в крови – гемоглобин 147 и 132 г/л, эритроциты 4,5 и $4,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $34,6 \times 10^9$ /л, эозинофилы 0, палочкоядерные 35, сегментоядерные 50, лимфоциты 9, моноциты 6%. Вакуолизация цитоплазмы нейтрофилов. Токсическая зернистость нейтрофилов 80-85%. Сахар 4,5 ммоль/л, билирубин общий 81,14 – прямой 37,00 – непрямой 44,14 мкмоль/л, диастаза крови 26,4 гр·ч/л, протромбиновый индекс 85%, гематокрит 48%, мочевины 5,5 ммоль/л, белок 70 г/л, фибриноген 4,1 г/л. Время свертывания крови 16 мин. В моче: соломенно-желтая, прозрачная, белок 0,528 г/л, эпителий полиморфный +, лейкоциты 2-4 в п.зр., цилиндры зернистые 0-1-2 в п.зр.

В 14.05 – состояние критическое. Запредельная кома. На фоне ИВЛ и инфузии симпатомиметиков произошла остановка сердечной деятельности.

В 14.35 констатируется смерть.

При патоморфологическом исследовании выявлено: печень умень-

шена в размерах, поверхность ее гладкая, ткань на разрезе коричнево-желтая, синусы слабо наполнены кровью. При гистологическом исследовании: малокровие сосудов в зонах триад и синусоидов, нечеткий вид гепатоцитов, очагово-диффузная инфильтрация портальных трактов и паренхимы круглоклеточными элементами с примесью лейкоцитов и макрофагов (рис. 3).

Почки размерами по 10x8x5 см, фиброзные капсулы снимаются легко, обнажая бугристую поверхность. Ткань почек дряблой консистенции, на разрезе слои малокровны, хорошо различимы, корковый слой не истончен. Кровенаполнение в мозговом слое темно-красное. При гистологическом исследовании: умеренное и слабое кровенаполнение сосудов стромы и капилляров клубочков, флукуляты в просветах капсул части из них, нечеткий и, местами, стертый вид эпителия канальцев. В более сохранных зонах – выраженная зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев, зернистые эозинофильные массы в просветах части прямых канальцев, нечеткий вид гистоструктуры (рис.4).

Судебно-медицинский диагноз:

Отравление лекарственным веществом - производным парааминофенола. Токсический гепатит. Выраженная паренхиматозная дистрофия почек. Очаговые кровоизлияния в парапанкреальной жировой клетчатке. Миокардиодистрофия. Отек головного мозга. Отек легких. Острая сердечная недостаточность. Острая печеночно-почечная недостаточность.

Представленное наблюдение может рассматриваться как вариант молниеносного (фульминантного) течения токсического поражения печени при приеме смертельной дозы парацетамола. Появление первых симптомов отравления через шесть часов, затем - присоединение неспецифических симптомов в первые-вторые сутки и развитие печеночной энцефалопатии, вплоть до глубокой комы через 48-52 часа с момента отравления.

Больная Ж., 30 лет, (история болезни № 1628) поступила в отделение острых отравлений МСЧ ИАПО в 15.55 20.02.2002. с жалобами на слабость, сонливость, головную боль, боли в животе, многократную рвоту.

Из анамнеза выяснено, что 18.02, вечером (40-48 часов назад) с суицидальной целью (?) приняла смесь из 30 таблеток парацетамола по 0,5 и по 10 таблеток аспирина и цитрамона. Накануне были проявления острого респираторно-вирусного заболевания. Гепатитом не болела. Аллергических реакций не было. Скорая помощь вызвана 20.02. в 14.35. Самостоятельно промывала желудок. Поводом к вызову скорой помощи явилось появление указанных жалоб.

При поступлении: состояние средней тяжести, сознание сохранено. Передвигается самостоятельно. Сухожильные рефлексy живые, симметричные. Зрачки обычных размеров, равные, реакции на свет сохранены. Менингеальных знаков нет. Кожные покровы бледные, обычной влажности. Дыхание свободное, в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД 12 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 120 в мин. АД 130/80 мм рт.ст. Пульс удовлетворительных качеств, 82 в мин. Язык чистый. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Печень у края реберной дуги. Почки, селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез сохранен.

По лабораторным данным билирубин 10,26 мкмоль/л, признаки гипокальциемии (1,4 ммоль/л) и гипохлоремии (79,0 ммоль/л). В моче без отклонений от нормы.

На фоне проводимой дезинтоксикационной и синдромальной терапии состояние ухудшалось. Через 46-54 часа появились первые признаки энцефалопатии, рвота, снижение диуреза. Проведен сеанс плазмафереза, затем гемодиализа. Первые лабораторные признаки нарушения функции печени выявлены через 54-62 часа (повышение содержания билирубина до 27,9 мкмоль/л, увеличение АсАТ до 0,96 и АлАТ до 1,4).

Через 78-86 часов с момента отравления развитие коматозного состояния. Нарастание симптомов печеночной (появление желтухи, нарушений свертывания крови) и почечной (анурия), легочной, сердечно-сосудистой недостаточности. По лабораторным данным в крови: гипербилирубинемия (общий 213,6; прямой 106,6; непрямой 107,0 мкмоль/л), гиперферментемия (АсАТ 1,5; АлАТ 2,1), гипопроотеинемия (белок 49,9 г/л), гипопротромбинемия (протромбиновый индекс 75%), гипофибриногенемия (фибриноген 2,0 г/л), гиперкреатининемия (до 873,9 мкмоль/л), гиперAMILаземия (диастаза 51,8), гипо- и гипергликемия (2,1 – 12,5 – 17,5 ммоль/л); в моче: умеренная протеинурия (белок 0,66 г/л), эритроцитурия и цилиндрурия.

Смерть вследствие развития полиорганной недостаточности наступила на шестые сутки с момента отравления.

Заключительный клинический диагноз: Острое отравление лекарственными препаратами (парацетамолом, аспирином, цитрамоном), тяжелой степени. Суицид

Энцефалопатия. Отек головного мозга. Гипостатическая пневмония. Острая дыхательная недостаточность смешанного (центрального, легочного) генеза. Кардиопатия. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Гепатопатия III ст. Нефропатия III ст. Острая печеночно-почечная недостаточность. Экзогенный гастрит. Реактивный панкреатит. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Экзогенный гастрит. Нарушение водно-электролитного обмена.

При патоморфологическом исследовании выявлено:

Токсический гепатит. Печень уменьшена в размерах, рыхлой консистенции, ткань на разрезе коричнево-желто-сероватая. При гистологическом исследовании: дискмилексация балок - крупнофокусные некрозы с кровоизлияниями в их зонах, очагово-диффузной инфильтрацией лейкоцитами; перифокально - гепатоциты различны по величине, многие с крупными либо удвоенными ядрами; цитоплазма набухшая, зернистая, в цитоплазме многих клеток мелкокапельные жировые вакуоли; местами намечается пролиферация выводных протоков (рис. 5).

Выраженная паренхиматозная дистрофия почек. Признаки пигментного нефроза. Почки резко отечны, ткань их упругой консистенции, на разрезе слои полнокровны, хорошо различимы, корковый слой не истончен. Кровенаполнение в мозговом слое темно-красное. При гистологическом исследовании: неравномерное и слабое кровенаполнение сосудов стромы, капилляров клубочков, в просветах капсул многих клубочков слабо зернистые эозинофильные массы с коллабированием клубочков; эпителий извитых канальцев с набухшей слабо зернистой и просветленной цитоплазмой, в просветах многих извитых канальцев зернистый детрит; в просветах большинства прямых канальцев слабо зернистые эозинофильные массы; отек межуточной стромы, негустые инфильтраты в ней из мононуклеаров и лейкоцитов (рис. 6).

В сердце - проявления миокардиодистрофии, при гистологическом исследовании: кардиомиоциты неравномерно воспринимают эозин (очаги гиперэозинофилии), деформация, местами отсутствие ядер, зернистость саркоплазмы многих групп кардиомиоцитов.

В поджелудочной железе - проявления панкреатита. При гистологическом исследовании: во внутридольковой и междольковой строме очаговые и протяженные скопления, более или менее четко контурирующихся, эритроцитов с отщеплением эритроцитов от плазмы, с примесью лейкоцитов в большем или меньшем количестве, очаги деструкции ткани, лейкоцитарная инфильтрация стенок выводных протоков, в просветах их оптически плотные эозинофильные массы, немногочисленные лейкоциты.

В желудке кровоизлияния в подслизистом слое.

Приведенное наблюдение иллюстрирует развитие крайне тяжелого отравления смесью лекарственных препаратов, среди которых основную часть составил парацетамол и препарат, в состав которого он входит. Не исключен подострый (в течение двух-трех дней) прием указанных препаратов на фоне предшествующего острого респираторно-вирусного заболевания. Результаты клинического, лабораторного и патоморфологического исследований свидетельствуют о полиорганном поражении внутренних органов с преобладанием явлений токсической гепатопатии.

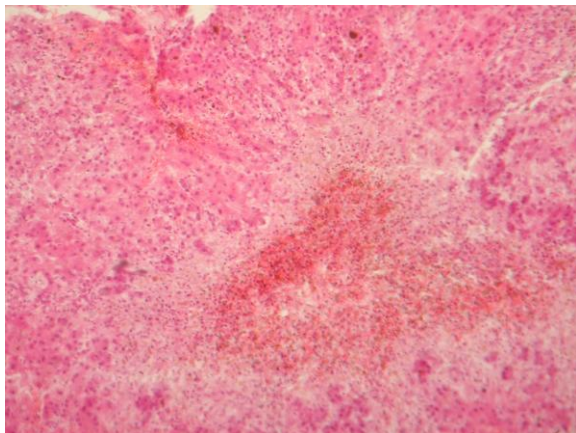
Смертельному исходу способствовало позднее обращение за медицинской помощью. Возможен вклад в клиническую картину заболевания ацетилсалициловой кислоты и других компонентов комбинированной формы лекарственного препарата.

В компьютерной консультативно-диагностической программе "POISON" приводится следующее наблюдение.

Женщина 19 лет, с суицидальной целью, приняла 1 флакон тайленола (30 таблеток по 500 мг ацетаминофена). Через 16 часов госпитализирована в палату интенсивной терапии. Жаловалась на тошноту, слабость. Осмотр больной не выявил заметных отклонений. Уровень аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы повышен (максимальное увеличение отмечено на 3-и сутки, нормализация на 8-13-е). Концентрация ацетамина в сыворотке крови 32 мкг/мл. Больная продолжала жаловаться на неприятные ощущения и схваткообразные боли в животе, появилась сонливость. Протромбиновое время максимально удлинено на 3-и сутки (нормализация на 13-е). На 4-е сутки появились признаки почечной недостаточности (гиперазотемия, креатининемия, олигоурия). На 7-е сутки наблюдалось нарастание азотемии, метаболического ацидоза. Проведен гемодиализ. На 9-е сутки началось восстановление диуреза. Уровень креатинина нормализовался через несколько дней. Пациентка выписана на 15-е сутки.

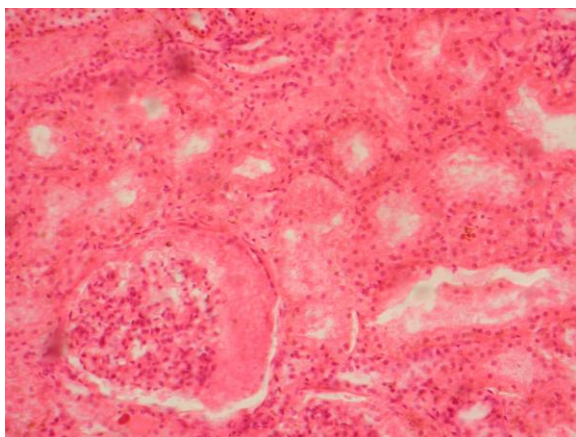
Таким образом, отравление парацетамолом является все более частым заболеванием, требующим неотложной помощи. Своевременная диагностика данного отравления затруднена в связи с наличием скрытого периода, продолжительность которого мало зависит от принятой дозы, а начальные клинические проявления могут не соответствовать тяжести заболевания, даже при его фатальном течении. Положительное решение о госпитализации должно приниматься при наличии анамнестических данных об употреблении яда, независимо от возможного удовлетворительного состояния больного и отсутствия явных клинических проявлений на момент обращения за медицинской помощью. На госпитальном этапе диагностическая тактика в отношении больного, независимо от состояния на момент поступления, должна осуществляться по медико-экономическим стандартам острого отравления лекарственными веществами, тяжелой степени, осложненного острой печеночной, почечной недостаточностью. Наиболее эффективным способом лечения является максимально раннее проведение специфической (антидотной) терапии. В связи с чем, должны быть приняты экстренные меры по выполнению приказа МЗ РФ № 9 от 8 января 2002 года и обеспечению ацетилцистеином лечебных учреждений, оказывающих помощь больным с острыми отравлениями.

Рисунок 3.



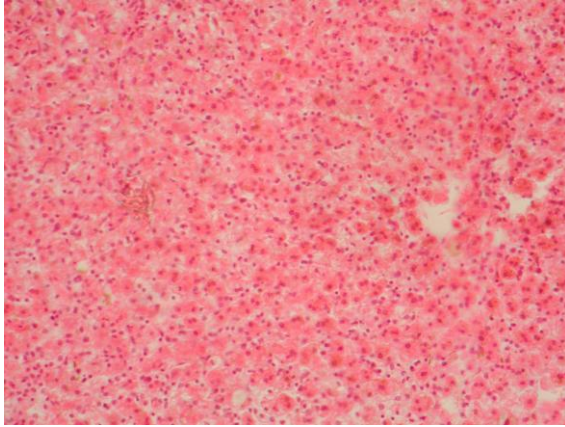
Микропрепарат печени больного А. Признаки токсического гепатита. Видны сохранившиеся гепатоциты и крупные участки некрозов. Окраска гематоксилин и эозин.

Рисунок 4.



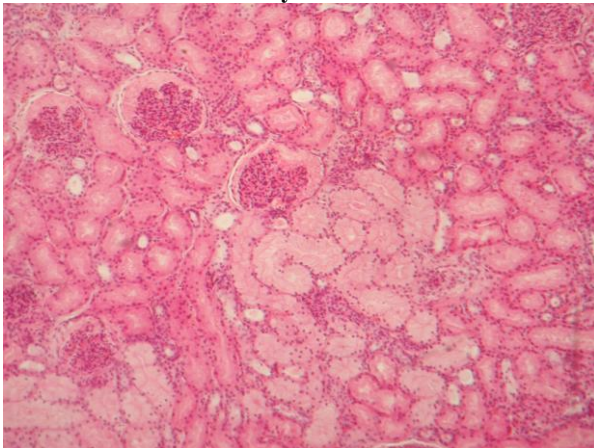
Микропрепарат почки больного А. Признаки паренхиматозной дистрофии. Флокулят в просвете капсулы клубочка, выраженная зернистая дистрофия эпителия извитых канальцев. Окраска гематоксилин и эозин.

Рисунок 5.



Микропрепарат печени больной Ж. Признаки токсического гепатита. На вставке видны регенерирующие клетки. Окраска гематоксилин и эозин.

Рисунок 6.



Микропрепарат почки больной Ж. Выраженная паренхиматозная дистрофия. В просветах капсул клубочков слабо зернистые эозинофильные массы с коллабированием клубочков; резкая гидропическая дистрофия эпителия извитых канальцев. Окраска гематоксилин и эозин.

Литература

1. Александрова И.В., Мусселиус С.Г., Лебедева Ю.Н., Васина Н.В., Бердников С.Г., Марченкова Комплексная детоксикация при печеночной недостаточности вследствие отравления парацетамолом // 1-ый съезд токсикологов России: Тез. докл. (17-20 ноября 1989 г., Москва) /Под ред. Б.А. Курляндского.- М., 1998.- С. 139.
2. Зобнин Ю.В., Провадо И.П., Лелюх Т.Д. Острое отравление парацетамолом: по поводу трех клинических наблюдений // Сибирский медицинский журнал.- 2002.- 3.- С.74-79.
3. Лужников Е.А. Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г. Детоксикационная терапия: Руководство для врачей. – Серия «Мир медицины». – СПб.: Издательство «Лань», - 2000. – С.177.
4. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2000. – С.275-276.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух частях. Ч.1.- М.: Медицина, 2000.- С.159-186.
6. Мячкова Н.П., Хальфин Р.А. Структура острых медикаментозных отравлений по данным Свердловского областного центра по лечению острых отравлений // Острые отравления и эндогенные интоксикации: Мат. науч.-практ.конф. /Под ред. В.Г. Сенцова, Р.А. Хальфина.- Екатеринбург: УГМА, 1998.- С.19-22.
7. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов: Справочник /Ю.С. Гольдфарб, В.И. Казачков, С.Г. Мусселиус и др. /Под ред. Е.А. Лужникова. – М.: Медицина, 2001. – С.75-79. 282-293.
8. Сенцов В.Г., Брусин К.М., Меледин В.Ю. и др. Клиника, диагностика и неотложная помощь при острых отравлениях: Учеб. пособие /Под ред. В.Г. Сенцова.- Екатеринбург: УГМА, 1999.- 40 с.
9. Шерлок Ш., Дули Дж Заболевания печени и желчных путей: Практ. рук.: пер. с англ. /Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.- М.: Гэотар Медицина, 1999.- С.386-423.
10. Bismuth Ch. Toxicologie Clinique, 5^e édition.- Paris: Médecine-Science Flammarion, 2000.- P.92-102.
11. Budden L; Vink R Paracetamol overdose: pathophysiology and nursing management // Br J Nurs, 1996 Feb 8-21, 5:3, 145-52.
12. Cornu S., Leroyer R. Intérêt du dosage plasmatique du paracétamol lors d'intoxications aiguës // La lettre de pharmacologie clinique : Bulletin de surveillance thérapeutique pratique.- Syva France, 1994.- P. 63-66.
13. Danel V., Barriot P. Les Intoxications Aiguës. Collection Anesthésie et Réanimation d'aujourd'hui. Volume 9. - Paris: Arnette, 1993.- P.345-353.
14. Lystbaek BB; Svendsen LB; Heslet L Paracetamol poisoning // Nord Med, 1995, 110:5, 156-9.
15. McLoone P; Crombie IK Hospitalization for deliberate self-poisoning in Scotland from 1981 to 1993: trends in rates and types of drugs used // Br J Psychiatry, 1996 Jul, 169:1, 81-5.
16. Ott P; Clemmesen JO; Larsen FS; Ring-Larsen H Poisonings due to analgesics during a period of 14 years in Denmark - a registry study of the period 1979-1992 // Ugeskr Laeger, 1995 Feb 13, 157:7, 881-5.
17. Rumack B.H., Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity // Pediatrics. – 1975. – Vol. 55. – P.871-876.

Приложение 1. ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛОМ (Т 39.1). СХЕМА НЕОТЛОЖНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

Потенциально токсическая доза	<ul style="list-style-type: none"> ➤ от 4-5 г (8-10 таблеток по 500 мг) ➤ У детей от 100 мг/кг
Летальная доза	<ul style="list-style-type: none"> - для взрослых от 8 г - для детей 4 г
Особенности клинического течения:	<ul style="list-style-type: none"> - тяжелое поражение печени с поздним началом клинических проявлений (от 12 до 24 часов) - отсутствие или малая выраженность клинических симптомов в начальной фазе отравления - отсутствие взаимосвязи между выраженностью начальных клинических симптомов и тяжестью отравления, даже при развитии крайне тяжелых форм - риск цитолиза гепатоцитов при дозе от 100 мг/кг - максимум клинических проявлений на третьи сутки с момента отравления
Клиника	Первые сутки – начальные проявления (недомогание, бледность, тошнота, рвота, анорексия)
	Вторые сутки – развитие цитолитического гепатита (усиление болей в животе, нарастание тошноты, рвоты, признаки энцефалопатии, люмбалгия). В крови - повышение содержания АлАТ и АсАТ, билирубина
	Третьи-шестые сутки – развитие печеночной и печеночно-почечной недостаточности. Содержание в крови АлАТ и АсАТ, билирубина достигает максимума, падение уровня протромбина
Диагностика	Анамнез
	Клиническая картина
	Биохимическая. Токсикохимическая
Определение парацетамолемии	ИФА, спектрофотометрия, ВЭЖХ
Лабораторный контроль	Патогномоничные показатели: активность АсАТ, АлАТ, уровни билирубина, протромбина, креатинина в крови
Кратность исследований	<ul style="list-style-type: none"> ○ При поступлении ○ Через 12 часов с момента поступления ○ Ежедневно (при тяжелой форме)

Продолжение Приложения 1	
Госпитализация	При употреблении дозы, превышающей потенциально токсическую
	При неизвестных принятой дозе и времени приема
Неотложная помощь	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Промывание желудка (в первые 6 часов) ❖ Энтеросорбент (за 30-40 мин) до начала пероральной антидотной терапии ❖ Солевое слабительное
Специфическая терапия	Наибольший эффект при начале в ранние сроки (до 12 часов) с момента отравления
Показания	<ul style="list-style-type: none"> • доза свыше 100 мг/кг • уровень парацетамолемии по номограмме в зоне вероятной и очевидной гепатотоксичности • период полувыведения свыше 4 часов • доза и время приема не известны • при невозможности определения парацетамолемии • позднее обращение за медицинской помощью и наличие признаков цитолиза
Средства	Н-ацетилцистеин (таблетированные формы, 10% р-р в ампулах 2 мл и 5% р-р в ампулах по 10 мл)
Способы применения	Перорально: начальная доза 140 мг/кг, затем по 70 мг/кг каждые 4 часа на протяжении 72 часов (в 17-18 приемов, 1260-1330 мг/кг)
	Внутривенно: 150 мг/кг в 250 мл 5% р-ра глюкозы в течение 15-30 мин, затем 50 мг/кг в 500 мл 5% р-ра глюкозы в течение 4 часов, после чего 100 мг/кг в 1000 мл 5% р-ра глюкозы в течение 20 часов
Методы усиления детоксикации	<ul style="list-style-type: none"> ▪ форсированный диурез ▪ гемодиализ ▪ гемосорбция
Синдромальная терапия	<ul style="list-style-type: none"> - лечение печеночной недостаточности - лечение почечной недостаточности - лечение сердечно-сосудистой недостаточности
Исход	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Выздоровление через одну-две-три недели после отравления <input type="checkbox"/> Смерть на 4-18 сутки

Приложение 2. КАРТА ДОГОСПИТАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНОГО С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ

Бригада № _____ Врач _____ Дата _____ Время _____
 Больной: Ф.,И.,О. _____ Дата рождения _____ М/Ж _____

1. Общий статус.

Состояние: удовлетворительное средней тяжести тяжелое кр.тяжелое
Сознание: ясное заторможен возбуждение сознание отсутствует
Дыхание: ЧД _____ в 1 мин адекватное неадекватное отсутствует
АД: _____ ЧСС: _____

Пульс: нормального наполнения слабый не определяется на периферии
Цвет кожи: нормальный бледность гиперемия акроцианоз
 диффузный цианоз

Локальная отечность: нет есть в области _____

2. Неврологический статус.

Следы травм головы: есть в _____ области нет

Зрачки: нормальной величины узкие широкие анизокория

Фотореакция: нормальная снижена отсутствует

Рефлексы: корнеальный - нормальный снижен отсутствует
 глоточный - нормальный снижен отсутствует
 с конечностей - нормальный снижен отсутствует
 анизорефлексия D S

Тонус мышц: нормальный атония гипертонус асимметрия

Менингеальные симптомы: есть отсутствуют

Экстрапирамидные симптомы: есть отсутствуют

3. Вопрос больного и свидетелей происшедшего.

Жалобы больного: _____

Анамнез отравления: Чем пациент отравился? Употребление медикаментов, определенных продуктов (грибы, "соль" неизвестного происхождения), технических жидкостей, алкоголя, вдыхание дыма или паров неизвестных веществ и т. д.

Доза яда _____ Время с момента отравления _____

Характер отравления: случайное суицидальное криминальное
 наркотическое производственное ятрогенное чрезвычайная ситуация

Анамнез жизни: Психическое заболевание: нет есть _____

Суицидальные попытки: не было были _____

Постоянное употребление: медикаментов _____

наркотиков _____ алкоголя.

Химические вредные факторы на работе (если яд неизвестен) _____

Серьезные заболевания в анамнезе _____

Аллергоанамнез _____

4. Осмотр места происшествия.

Наличие: пустых упаковок от таблеток, шприцев, емкостей с остатками алкоголя или технической жидкости. Специфический запах (алкоголя, ароматический, карбофоса, уксуса, другой _____).

5. Дополнительные исследования.

Гликогест - при комах неясной этиологии, диабете в анамнезе, отравлениях алкоголем, сахароснижающими препаратами, препаратами железа, блокаторами кальциевых каналов _____

Люмбальная пункция - при очаговой неврологической симптоматике, при психозе или коме, сочетающихся со следами травмы головы. Давление _____
Цвет _____

ЭКГ - при аритмичном пульсе, при шоке, отеке легких, при отравлениях кардиотоксичными средствами _____

StO₂ - при комах, нарушении дыхания, цианозе, отравлениях газами _____

Диагноз: _____

КАРТА ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Восстановление адекватной легочной вентилиации	<input type="checkbox"/> кислород через маску <input type="checkbox"/> интубация трахеи <input type="checkbox"/> трахеостомия <input type="checkbox"/> ИВЛ: <input type="checkbox"/> ВЧ <input type="checkbox"/> Объемная (ДО____, ЧД____, O ₂ ____) <input type="checkbox"/> бронходилататоры _____ <input type="checkbox"/> гормоны _____ <input type="checkbox"/> миорелаксанты _____
Седатация	<input type="checkbox"/> реланиум (диазепам) _____ мг <input type="checkbox"/> ГОМК _____ г <input type="checkbox"/> прочее: _____
Инфузионная терапия	<input type="checkbox"/> сода 4% _____ мл <input type="checkbox"/> глюкоза 5% _____ мл <input type="checkbox"/> физ. раствор _____ мл <input type="checkbox"/> полиглюкин _____ мл <input type="checkbox"/> прочее _____
Симпатомиметики	<input type="checkbox"/> дофамин _____ мг <input type="checkbox"/> добутамин _____ мг <input type="checkbox"/> адреналин _____ мг <input type="checkbox"/> мезатон _____ мг <input type="checkbox"/> норадреналин _____ мг <input type="checkbox"/> _____
Обезболивание, спазмолитики	
Антиаритмики	
Антидоты	<input type="checkbox"/> налоксон _____ мг <input type="checkbox"/> атропин _____ мг <input type="checkbox"/> этанол _____ мл <input type="checkbox"/> В ₆ _____ мг <input type="checkbox"/> другие: _____ Эффект антидота <input type="checkbox"/> есть <input type="checkbox"/> нет
Детоксикация	<input type="checkbox"/> зондовое промывание желудка _____ л <input type="checkbox"/> энтеросорбент _____ доза _____ г

Подпись врача _____

Приложение 3.

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

УТВЕРЖДЕНО
Приказом МЗ РФ № 460 от 29.12.2000
Учетная документация форма № 58-1/у
Представляется в территориальный
центр Госсанэпиднадзора

(наименование учреждения здравоохранения, адрес, телефон)

ЭКСТРЕННОЕ ИЗВЕЩЕНИЕ о случае острого отравления химической этиологии

1. Ф.И.О. больного _____
2. Пол _____ Возраст _____
3. Социальное положение работающий учащийся предприниматель
 пенсионер неработающий трудоспособного возраста
4. Адрес происшествия: респ.(край, обл., район) _____ город _____
село _____ улица _____ дом _____ корп. _____ кв. _____
5. Место происшествия: квартира общественное место производство
 ЛПУ транспорт улица другое _____ неизвестно
6. Наименование места происшествия _____
7. Даты: отравления _____ первичного обращения _____
 установления диагноза _____
8. Диагноз _____
(название яда + код по МКБ 10)
9. Диагноз установлен: врачом фельдшером судмедэкспертом
10. Оказана медицинская помощь: бригадой СМП амбулаторно-поликлиническим учреждением в приемном покое стационара в стационаре
11. Смерть наступила: вне стационара _____
(указать где)
 в ЛПУ, через _____ часов от момента поступления
12. Обстоятельства отравления:
 - 12.1. характер: индивидуальное семейное групповое
 массовое (с числом пострадавших _____)
 - 12.2. преднамеренное: суицидальное криминальное наркотическое
 с целью прерывания беременности
 - 12.3. случайное: с целью опьянения ошибочный прием самолечение
 производственное техногенная авария контакт с ядовитым растением
 контакт с ядовитым животным медицинская ошибка непереносимость или
побочное действие пищевое немикробной этиологии другое _____
 неизвестно
13. Место приобретения яда: аптека госмагазин предприятие частный сектор другое _____ неизвестно

Дата заполнения

Подпись медицинского работника, составившего
Извещение

« _____ » _____ 200_ г.

фамилия разборчиво

Оглавление

Введение	4
Фармакологическая характеристика парацетамола	5
Фармакокинетика и метаболизм парацетамола	6
Эпидемиология отравлений парацетамолом	6
Условия и причины возникновения отравления	7
Патогенез отравления	8
Клиническая картина отравления	11
Прогноз при отравлении парацетамолом	12
Хроническая интоксикация	13
Диагностика	13
Дифференциальный диагноз	14
Токсикохимическая диагностика	15
Патоморфология	17
Лечение отравления парацетамолом	17
Клинические примеры	19
Литература	30
Приложение 1. Острое отравление парацетамолом (Т 39.1). Схема неотложных диагностических и лечебных мероприятий	31
Приложение 2. Карта догоспитального обследования больного с острым отравлением	33
Приложение 3. Экстренное извещение о случае острого отравления химической этиологии	35
Оглавление	36

**ОТРАВЛЕНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛОМ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Ю.В. Зобнин Отравление парацетамолом: клиника, диагностика и лечение: Информационно-методическое письмо для студентов, клинических ординаторов, врачей-интернов и практических врачей.- Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2002.- 36 с.

**POISONING WITH PARACETAMOL:
CLINIC, DIAGNOSTICS AND TREATMENT**

Yu.V. Zobnin Poisoning with Paracetamol: Clinic, Diagnostics and Treatment: The Letter Information and Methodical for the Students, Residents, Interns and Practitioners.- Irkutsk: State Medical University, 2002.- 36 p.

**INTOXICATION PAR PARACÉTAMOL:
SYMPTOMATOLOGIE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT**

Iou.V. Zobnine Intoxication par paracétamol: symptomatologie, diagnostic et traitement: La Lettre méthodique et d'information pour les étudiants, résidents, internes et les praticiens.- Irkoutsk : Université d'État de Médecine, 2002.- 36 p.

Отпечатано в типографии «Оттиск»

Россия, 664025, г. Иркутск, ул. 5-й Армии, 28

Тел. 34-32-34

E-mail: ottisk@irmail.ru

Тираж 500 экз.