

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) относятся к числу наиболее востребованных лекарственных средств. По данным ВОЗ, около 20 % населения нашей планеты регулярно принимают НПВС. Большинство препаратов группы отпускаются без рецепта, широко используются населением, рекомендуются врачами и даже рекламируются средствами массовой информации. Именно этим объясняется тот факт, что препараты группы нередко являются причиной случайных и преднамеренных отравлений. Не всегда эти отравления клинически значимы, однако распространенность их велика.

По данным Республиканского токсикологического центра по лечению острых отравлений химической этиологии г. Минска (Центр), в течение 2015 г. лекарственные средства стали причиной около 30 % острых отравлений (рис. 1), из них препараты НПВС составили 12,3 % (125 случаев). Кроме того, отравления препаратами этой группы составляют около 12 % от общего числа отравлений у детей [1].

Диагностика отравлений НПВС представляет собой определенные трудности, связанные с отсутствием специфических клинических признаков отравления, поэтому большую, а иногда решающую роль в определении ксенобиотика, вызвавшего заболевание, имеет химико-токсикологический анализ (ХТА). Ранняя диагностика позволяет правильно оценить ситуацию и выбрать эффективную тактику лечения.

Парацетамол является препаратом группы НПВС. Препарат блокирует биологические эффекты простагландинов за счет снижения концентрации арахидоновых кислот. Парацетамол считается одним из наиболее безопасных НПВС.

Входит в состав более 100 комбинированных лекарственных средств, является лидером по продаже лекарств в Великобритании и США. Парацетамол является причиной 15–30 % суицидов в Великобритании и самой частой причиной отравлений в США по обращаемости [2].

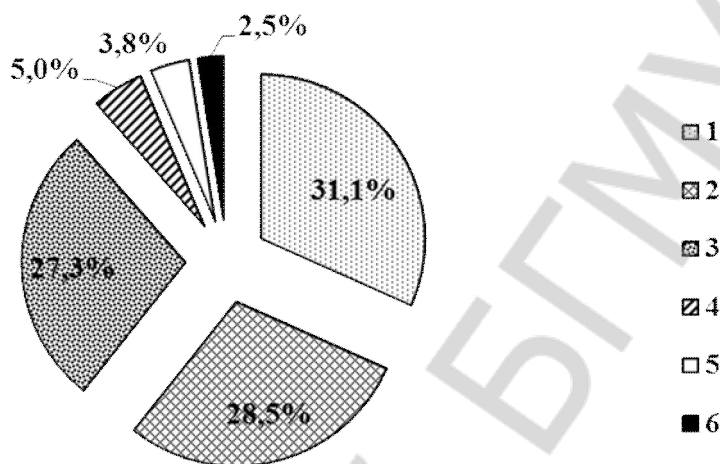


Рис. 1. Структура острых отравлений (2015 г.):

1 — отравления лекарственными средствами; 2 — отравления наркотиками; 3 — отравления летучими ядами: спиртами, органическими растворителями, хлорированными углеводородами, алкогольная интоксикация; 4 — отравления растительными и животными ядами; 5 — отравления разъедающими веществами; 6 — отравления угарным газом, другими газами, дымами

Препарат быстро всасывается в ЖКТ, $T_{1/2} = 2-3$ ч. В результате биотрансформации в печени в основном (90 %) формируются нетоксичные конъюгаты с глюкуроновой и серной кислотами. Конъюгаты выводятся почками, 4–6 % поступившего в организм препарата удаляются с мочой в нативном виде. Остальные 4–6 % при участии цитохрома Р-450 оксидазной системы превращаются в токсичное соединение N-ацетил-*n*-бензохинонимин — NAPBQI; именно образование токсичного метаболита определяет в большинстве случаев побочные эффекты и отравления парацетамолом. В норме процесс детоксикации обеспечивается глутатионом печени, цистеиновый фрагмент которого образует ковалентную связь с NAPBQI. При избыточном поступлении в организм парацетамола или недостаточном синтезе глутатиона, функциональном или при патологии печени, метаболит не нейтрализуется и вызывает некроз гепатоцитов [3]. Запас глутатиона уменьшается при голодании, алкогольной зависимости.

ХТА включает предварительные и подтверждающие испытания. Предварительная проба на производные *p*-аминофенола включает *o*-крезоламмиачный тест в биожидкостях, а также ТСХ-исследование после пробоподготовки. Пробоподготовка осуществляется методом жидкостно-жидкостной экстракции. При ненаправленном ХТА биологического материала для извлечения парацетамола проводят экстракцию как в кислой (рН 2), так и в щелочной (рН 9) среде последовательно вначале хлороформом, а затем этилацетатом. При направленном исследовании биопроб на парацетамол проводят экстракцию этилацетатом из нейтраль-

ной среды (на основании экспериментальных данных установлено, что в этих условиях экстрагируется 79 % парацетамола от дозы, добавленной в кровь).

Метод тонкослойной хроматографии эффективен при использовании следующих систем растворителей: 1) н-бутанол : хлороформ : 25 % раствор гидроксида аммония (40 : 70 : 5); 2) метанол : 25 % раствор гидроксида аммония (100 : 1,5); 3) этилацетат : метанол : 25 % раствор гидроксида аммония (85 : 10 : 5); 4) хлороформ : этанол : вода (2 : 0,5 : 30). Пластинки проявляют путем обработки 10 % раствором FeCl₃ (голубое окрашивание) или реактивом Драгендорфа (слабо-оранжевое окрашивание). Подтверждающее исследование проводят методом ГХ/МС (предел обнаружения парацетамола — 6,6 нг/мл).

Целью выполненного нами исследования явилось проведение оценки частоты и характера отравлений парацетамолом, зарегистрированных в Центре в 2015 г.

Биологическим материалом исследования явилась моча 35 пациентов, поступивших с диагнозом «острое отравление парацетамолом» в Центр, диагноз подтвердился в 19 случаях. Указанный диагноз подтверждался результатами химико-токсикологических исследований, выполненных методами тонкослойной хроматографии и газовой хроматомасспектрометрии.

Распределение по возрасту и полу не выражены. Отравления среди мужчин — 9 (47 %), женщин — 10 (53 %). Выявлено 3 отравления у лиц 18–25 лет, 2 случая — у лиц 25–35 лет, 11 человек с отравлением парацетамолом в возрасте 35–45 лет, в старшей возрастной группе (45–60) лет — 3 отравления (рис. 2, 3).

Основной причиной отравления являются суицидальные отравления, на втором месте — отравления, связанные с самолечением, на третьем — ошибочный прием лекарственных средств с парацетамолом.

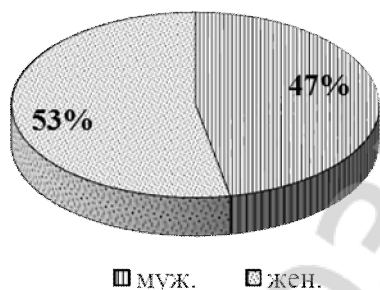


Рис. 2. Структура отравлений парацетамолом в зависимости от пола

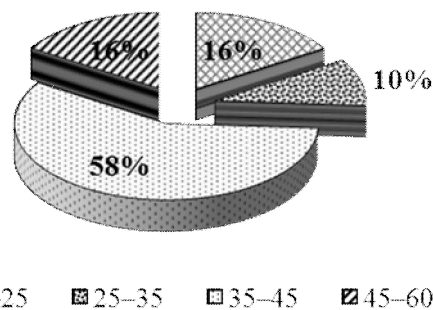


Рис. 3. Структура отравлений парацетамолом в зависимости от возраста

Выводы. Для лабораторной диагностики отравлений парацетамолом применяют химические методы, а также методы тонкослойной и газовой хроматографии после пробоподготовки путем экстракции последовательно хлороформом и этилацетатом.

Чаще отравления парацетамолом происходят у лиц женского пола в возрасте от 35 до 45 лет по причине суицидальных попыток. К главным факторам риска поражения печени при отравлении парацетамолом относится злоупотребление алкоголем, прием лекарственных средств некоторых групп (противотуберкулезные препараты производные изониазида, противосудорожные препараты), голодание.

В связи с широким применением парацетамола важным является осуществление санитарно-просветительной работы среди населения по профилактике острых отравлений, а также проведение мероприятий по профилактике суицидальных попыток.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Борисевич, С. Н.* Лабораторная диагностика острых отравлений : учеб. пособие / С. Н. Борисевич. Минск : Выш. школа, 2016. 223 с.
2. 2001 annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system / T. L. Litovitz [et al.] // Am. J. Emerg. Med. 2002. Vol. 20. P. 391–452.
3. *Ивашкин, В. Т.* Ненаркотические анальгетики, алкоголь и печень / В. Т. Ивашкин, В. П. Фисенко, А. А. Шептулин // Клиническая медицина. 1999. № 9. С. 35–37.