

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ АСПЕКТЫ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ

Пронина Ирина Владимировна

студент, Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнер, РФ, г. Пермь

Поносова Валентина Олеговна

студент, Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е. А. Вагнер, РФ, г. Пермь

Метгемоглобинемия – это патологическое состояние, характеризующееся превышением физиологической нормы содержания метгемоглобина в эритроцитах (более 1-2%). Она относится к группе метгемоглобинопатий, в которой двухвалентное железо в составе гема окисляется до трехвалентного, что приводит к нарушению высвобождения кислорода и к гемической гипоксии. Клинически метгемоглобинемия полиморфна, выраженность симптоматики колеблется от бессимптомного течения до летального исхода и зависит от содержания метгемоглобина. Восприимчивой группой являются дети, особенно до 4х месяцев в связи с незрелостью защитных механизмов. Наследственная метгемоглобинемия часто встречается у якутской народности т.к. для них эндемичен дефицит цитохром b5 редуктазы, которая участвует в восстановлении метгемоглобина до гемоглобина. [1]

Различают первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные, токсические) метгемоглобинемии. Первичные подразделяются на энзимопатические, связанные с резким снижением или полным отсутствием в эритроцитах активности фермента НАДФ+-зависимой метгемоглобинредуктазы, и М-гемоглобинопатии, обусловленные наличием нестабильных или аномальных гемоглобинов (М- и Е-гемоглобины). В М-гемоглобине остаток гистидина, который связывает гем с гемоглобином, замещается тирозином. Это позволяет окислять железо до трехвалентной формы. [2]

Приобретенные метгемоглобинемии бывают эндогенного и экзогенного происхождения. Эндогенного происхождения связаны с нарушением продукции и всасывания нитратов при энтероколитах (энтерогенный цианоз). Приобретенная экзогенная метгемоглобинопатия является самой распространенной и обусловлена воздействием на организм химических и веществ – метгемоглобинообразователей. К ним относятся:

1. нитросоединения (окислы азота, неорганические нитриты и нитраты, селитра, органические нитросоединения);
2. аминосоединения - анилин и его производные в составе чернил, гидроксиламин, фенилгидразин и др.;
3. различные красители, например метиленовая синь;
4. окислители - бертолетова соль, перманганат калия, нафталин, хиноны, красная кровяная соль и др.;
5. лекарственные препараты - новокаин, аспирин, фенацитин, сульфаниламиды, ПАСК, викасол, цитрамон, анестезин, феназопиридин (Пуридиум), антибиотики (Ампициллин, Амикацин, Гентамицин, Карбенициллин. и др.

По данным Всемирной организации здравоохранения, самой распространенной причиной токсических метгемоглобинемий является повышенное содержание нитратов в воде. [1-3]

Нормальный гемоглобин содержит двухвалентное железо (Fe^{2+}), способное соединяться с

кислородом с образованием оксигемоглобина. В ходе окисления молекула гемоглобина теряет электрон и железо становится трехвалентным (Fe^{3+}), что приводит к образованию метгемоглобина. Метгемоглобину не хватает электрона, необходимого для образования связи с кислородом, и поэтому он не способен транспортировать кислород. В нормальных условиях уровень метгемоглобина поддерживается на уровне 1-2% с помощью специальных механизмов. Один представлен гексозомонофосфатным шунтирующим путем внутри эритроцита. По этому пути окислители восстанавливаются глутатионом.

Второй и более важный механизм включает две ферментные системы, диафору I и диафору II, и требует никотинамидадениндинуклеотида (NADH) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) соответственно для восстановления метгемоглобина до его исходного железистого состояния.

NADH-зависимое восстановление метгемоглобина (путь диафоразы I) является основной задействованной ферментативной системой. Цитохром b5 редуктаза играет важную роль в этом процессе, передавая электроны от НАДН к метгемоглобину, приводит к восстановлению метгемоглобина до гемоглобина. Эта ферментная система отвечает за удаление 95-99% метгемоглобина, который вырабатывается в нормальных условиях.

NADPH-зависимое восстановление метгемоглобина (путь диафоразы II) обычно играет лишь незначительную роль в удалении метгемоглобина. Эта ферментная система использует продукцию глутатиона и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу (G6PD) для восстановления метгемоглобина до гемоглобина. Он играет большую и более важную роль в регуляции метгемоглобина у пациентов с дефицитом цитохром b5 редуктазы.

Путь NADPH-зависимого восстановления метгемоглобина может быть ускорен экзогенными кофакторами, такими как метиленовый синий, до пятикратного превышения нормального уровня активности. При отсутствии дальнейшего накопления метгемоглобина эти пути восстановления метгемоглобина могут очищать метгемоглобин со скоростью примерно 15% в час. [4-5]

Образование метгемоглобина приводит к снижению кислородной емкости крови, уменьшению способности оставшегося оксигемоглобина отдавать кислород тканям вследствие сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина влево. В связи с этим уменьшается артериовенозная разница по содержанию кислорода. [3]

Аскорбиновая кислота и глутатион способны ускорять процессы деметгемоглобинизации благодаря активации редуктазной системы эритроцитов.

Симптомы при метгемоглобинемии прямо пропорциональны концентрации метгемоглобина. Их зависимость следующая:

- < 10% - нет (у пациентов с сопутствующими заболеваниями может быть больше симптомов на более низком уровне);
- 10-20% - легкое изменение цвета (например, бледность, серость, синева) кожи;
- 20-30% - Беспокойство, головная боль, тахикардия, головокружение;
- 30-50% - Одышка, слабость, спутанность сознания, боль в груди;
- 50-70% - Аритмии; измененный психический статус, делирий, судороги, кома; глубокий ацидоз;
- > 70% - Обычно смерть.

Пациенты с метгемоглобинемией кажутся цианотичными с диффузным сланцево-серым оттенком. Цианоз легко наблюдается на носу, щеках, пальцах рук и ног, на слизистых оболочках, включая глазное дно, и может долгое время оставаться нераспознанным у пациентов с более сильно пигментированной кожей или у пациентов с анемией средней и тяжелой степени.

Из-за неспецифичности клиники легкие случаи могут остаться недиагностированными. Усталость, гриппоподобные симптомы и головные боли могут быть единственными проявлениями в начальной фазе. [4]

Для диагностики метгемоглобинемии используют кооксиметрию, которая основана на разной светопоглощающей способности метгемоглобина, оксигемоглобина и карбоксигемоглобина. Этот метод позволяет определить количество метгемоглобина. Пульсоксиметрия получила широкое распространение в диагностике пациентов с цианозом, однако она дает ложные данные насыщения кислородом из-за оптических помех. В результате сатурация кислорода по данным пульсоксиметрии при плато метгемоглобинемии составляет около 85%; следовательно, пациент с уровнем метгемоглобина 5% и пациент с уровнем 40% имеют примерно одинаковые значения сатурации на пульсоксиметрии (~85%). Таким образом, тяжесть цианоза не соответствует показаниям пульсоксиметра.

Существуют простые «прикроватные» тесты для определения метгемоглобинемии. Первый тест заключается в следующем: 1-2 капли крови помещают на белую фильтровальную бумагу и оценивают изменение цвета под воздействием кислорода. Дезоксигенированный гемоглобин меняет цвет с темно-красного или фиолетового на ярко-красный, тогда как метгемоглобин остается коричневым. Второй тест также основан на изменении цвета крови, только кровь набирают в пробирку и пускают туда 100% кислород.

Также нужно провести дифференциальную диагностику между мет- и сульфгемоглобином. Для этого проводят тест на цианистый калий. Метгемоглобин реагирует с цианидом с образованием цианометгемоглобина, который имеет ярко-красный цвет. Сульфгемоглобин не реагирует с цианидом и поэтому не меняет цвет на ярко-красный.

Инструментальные методы такие, как КТ, Эхо-КГ, УЗИ проводят для дифференциальной диагностики с органической патологией, сходной по симптомам с метгемоглобинемией. [4,5]

Список литературы:

1. Казанец Е.Г. Метгемоглобинемии // Детская больница. - 2009. - № 1. - С. 38-42.
2. Модель Г. Ю., Токовая И. А., Еремина О. В., Савв А. П., Шабанова Н. Е., Бойков С. А. Клиническое наблюдение тяжелой метгемоглобинемии у недоношенного новорожденного // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2019. №2 (24).
3. Тепаев Р.Ф., Вишневский В.А., Кузин С.А., Савлук Ю.В., Гордеева О.Б., Пыталь А.В., Мурашкин Н.Н. Метгемоглобинемия, ассоциированная с приемом бензокаина. Клинический случай // ПФ. 2018. №5.
4. Khaled F Abouelezz, Ronald A Sacher. Methemoglobinemia. Medscape. 2021. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/204178-overview> (дата обращения: 20.01.2022)
5. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. Ann Emerg Med. 1999 Nov. 34(5):646-56.