

УДК 616.153.963.43–053.3

**ВТОРИЧНАЯ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ
КАК НАХОДКА У НЕДОШЕННОГО
РЕБЕНКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Модель Галина Юрьевна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Токовая Инна Анатольевна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

Еремина Оксана Васильевна
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия*

В статье представлено клиническое наблюдение
случая реализации вторичной метгемоглобинемии
у недоношенного ребенка.

Ключевые слова: МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ
НОВОРОЖДЕННЫХ, ПРИОБРЕТЕННАЯ
МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ

UDC 616.153.963.43–053.3

**SECONDARY MET-HEMOGLOBINEMIA
IN NEWBORN BABY. CLINIC CASE**

Model Galina Yurievna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia*

Tokovaya Inna Anatolievna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia*

Eremina Oxana Vasilievna
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia*

The article presented the clinic case of secondary
met-hemoglobinemia in premature newborn baby.

Key words: MET-HEMOGLOBINEMIA
IN NEWBORN BABY, AQUIRED
MET-HEMOGLOBINEMIA

Введение

Метгемоглобинемии (МКБ 10: D74) – группа гетерогенных заболеваний, обусловленных различными этиологическими и патогенетическими факторами, возникающими в результате недостаточности метгемоглобинредуктаз в эритроцитах. При этом содержание метгемоглобина (Met-Hb) в крови превышает физиологическую норму ($>1-2\%$ общего количества Hb) [1].

Классификация

I. Первичные (наследственные, врожденные) метгемоглобинемии:

1. Энзимопатические – резкое снижение или полное отсутствие в эритроцитах активности фермента НАДФ⁺-зависимой метгемоглобинредуктазы.

2. М-гемоглобинопатии (гемоглобиноз М) – обусловленные наличием нестабильных или аномальных гемоглобинов.

II. Вторичные (приобретенные) метгемоглобинемии:

1. экзогенные;

2. эндогенные [1, 6].

Приобретенная метгемоглобинемия эндогенного происхождения развивается при нарушениях, связанных с продукцией и всасыванием нитратов при различных патологических состояниях (например энтероколит). [2, 4].

Приобретенная метгемоглобинемия экзогенного происхождения возникает при воздействии химических агентов: нитроэтан (жидкость для снятия лака с ногтей), анилин (некоторые средства дезинфекции, маркеры, фурацилин), нафталин, окись азота, нитриты (феррил, амил, К, Na, изобутил), нитраты (превращаемые бактериями в нитриты); при приеме внутрь некоторых лекарственных средств (как в рекомендованных, так и в повы-

шенных дозах); производные нитробензола (ацетаминофен), анальгетики (ацетанилид, фенацетин), нитробензолы / нитробензоаты, нитроглицерин, нитрофурагин, тринитротолуол, гидроксилламин, диметиламин, местные анестетики (лидокаин, прилокаин, бензокаин), дапсон, флютамид, метоклопрамид (Церукал), сульфаметоксазол, сульфаниламиды, менадион (витамин К3), нафтоквинон, феназопуридин (Пуридиум), антибиотики (ампициллин, амикацин, гентамицин, карбенициллин) [2].

Клиническая картина заболевания характеризуется синюшностью кожи и слизистых оболочек и связана с дефицитом фермента НАДН-цитохром-b5-редуктазы, расположенного в эритроцитах. После рождения ребенка сразу появляются признаки заболевания. У больных клиническая картина проявляется периодическими головными болями, головокружением, одышкой, тахикардией, быстрой утомляемостью, сонливостью, возможно отставание в физическом и психическом развитии [3, 5].

Метгемоглобинемия является малоизученным заболеванием, и выставить диагноз без проведения специальных диагностических методик и определенной осведомленности в этом вопросе не представляется возможным. Поэтому диагноз выставляется достаточно редко, особенно у новорожденных детей. Клиническое наблюдение вторичной метгемоглобинемии у недоношенного новорожденного ребенка – первый случай установленного диагноза в Краснодарском крае.

Клиническое наблюдение

Основной диагноз: Недоношенность – 30 недель. Постконцептуальный возраст – 39 недель. Врожденная пневмония, тяжелое течение, реконвалесцент.

Осложнения: бронхолегочная дисплазия, новая форма, тяжелое течение. Полиорганные дисфункции в анамнезе. Персистирующая легочная гипертензия в анамнезе. Гипергликемия на фоне приема контринсулярных препаратов (в анамнезе). Некротический энтероколит 2-я стадия по Bell,

реконвалесцент. Гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС в форме пери- и интравентрикулярного кровоизлияния (ПИВК) II степени, ранний восстановительный период, синдром угнетения. Кандидоз, кожные проявления (в анамнезе). Анемия недоношенного смешанного генеза. Ретинопатия недоношенных. Вторичная метгемоглобинемия.

Сопутствующий диагноз: Функционирующее овальное окно. Внутритробная гипотрофия I степени (ИМТ – 12 %).

Анамнез

Недоношенный мальчик от первой беременности матери в возрасте 20 лет, протекавшей на фоне угрозы самопроизвольного выкидыша на 20-й неделе беременности, потребовавшей стационарного лечения. В сроке гестации 24–25 недель беременности диагностирована угроза преждевременных родов на фоне истмико-цервикальной недостаточности, многоводия, установлен акушерский пессарий. Роды первые, оперативные (кесарево сечение с применением обезболивания методом эпидуральной анестезии по общепринятой методике местным анестетиком ропивакаином 0,75%-й раствор) в сроке гестации – 30 недель. Околоплодные воды светлые. Масса тела при рождении – 1140 г, рост – 34 см, окружность головы – 26 см, окружность груди – 25 см. Оценка по шкале Апгар 3–4 балла.

Развитие заболевания во время нахождения в роддоме. В родильном зале проведена первичная и реанимационная помощь новорожденному: лучистое тепло, продленный вдох, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) через лицевую маску в течение 30 секунд (РЕЕР +5, 21 % O₂), интубация трахеи, введение порактанта альфа в дозе 200 мг/кг, перевод на традиционную ИВЛ. Переведен в отделение в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательными расстройствами, кислородной зависимостью, неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения центральной нервной системы (ЦНС), морфофункциональной незрелостью на фоне недоношенности.

В условиях родильного дома проводилась терапия: респираторная, антибактериальная – ампициллин / сульбактам – 100 мг/кг/сут, амикацин – 15 мг/кг/сут; энтеральное питание через орогастральный зонд и инфузионная терапия с дотацией частичного парентерального питания и электролитов по физиологической потребности.

На пятые сутки жизни состояние ребенка оставалось без отчетливой динамики. Недоношенный новорожденный был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) обособленного подразделения Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Краснодара для расширения объема диагностического поиска, лечения и выхаживания.

При поступлении в отделение общее состояние ребенка оставалось тяжелым с явлениями дыхательной недостаточности, кислородной зависимости, требующей респираторной терапии, интоксикационного синдрома, неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения ЦНС, недоношенности на фоне внутриутробной гипотрофии 1-й степени. Ребенок находился на традиционной ИВЛ (аппаратом Puritan Bennett).

С момента поступления в отделение в состоянии ребенка обращали на себя внимание бледно-розовые кожные покровы с наличием «серого колорита» с легким цианотичным оттенком, венозный рисунок на коже грудной клетки, акроцианоз, периоральный цианоз, что оценивалось как проявление интоксикационного синдрома. В неврологическом статусе отмечались мышечная гипотония, гиподинамия, синдром угнетения. Гемодинамические показатели оставались стабильными.

С целью уточнения диагноза проведен комплекс лабораторных и инструментальных исследований:

1. Эхокардиография: Функционирующее овальное окно.
2. По данным рентгенографии органов грудной клетки определялись усиление легочного рисунка в прикорневых отделах нижних долей

справа и слева и инфильтрация, отсутствовала дифференцировка хвостовой части корней. Отмечалось диффузное усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента. Корни легких были малоструктурны, с нечеткими контурами. Расположение диафрагмы обычное. Купол диафрагмы четкий. Сердце не расширено. Аорта без особенностей. Средостение не расширено. Ребра не изменены, межреберья одинаковы с обеих сторон. Заключение: двусторонняя пневмония.

3. Нейросонография: пери-интравентрикулярное кровоизлияние (ПИВК) II степени. Формирующаяся субэпендимальная киста справа. Диффузное повышение эхогенности перивентрикулярных зон. Асимметричная дилатация боковых желудочков. Индекс резистентности передней мозговой артерии при доплерографии – 0,73.

4. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек: диффузное повышение паренхимы обеих почек. Расширение собирательной системы правой почки. Эхопризнаки пиелозктазии слева. Индекс резистентности почечных артерий при доплерографии – 0,72.

5. Осмотр врача-невролога. Диагноз: гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС, острый период в форме пери-интравентрикулярного кровоизлияния II степени, синдром угнетения.

6. Общий анализ крови без провоспалительных изменений: уровень лейкоцитов – $16,7 \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – 9 %, сегментоядерные нейтрофилы – 33 %, лейкоцитарный индекс – 0,9, гемоглобин – 166 г/л, эритроциты – $4,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $261 \cdot 10^9/\text{л}$. Уровень капиллярной глюкозы – 3,8 ммоль/л.

7. Группа крови и резус ребенка: В (III) Rh (+) положительная. Группа крови и резус матери: О (I) Rh (-) отрицательная.

8. По кислотно-щелочному составу (КЩС): компенсированный метаболический ацидоз, глюкоза – 4,4 ммоль/л, лактат – 2,8 ммоль/л, метгемоглобин – 1,9 %.

9. В биохимическом анализе крови уровень общего билирубина – 81,4 мкмоль/л, прямая фракция – 7,9 мкмоль/л, СРБ – 0,73 мг/л, трансаминазы в норме, электролитных нарушений не отмечено.

10. Результаты микробиологического исследования крови, трахеи и ануса без роста.

В условиях отделения проводилось лечение: антибактериальная терапия – ампициллин сульбактам – 75 мг/кг/сут, амикацин – 15 мг/кг/сут; респираторная терапия под контролем газового состава крови; энтеральное питание и частичное парентеральное питание с дотацией белка, жира, электролитов по физиологической потребности; охранительный режим, выхаживание в условиях кувеза, сервоконтроль.

На восьмые сутки жизни состояние ребенка характеризовалось прогрессирующим ухудшением за счет присоединения полиорганных дисфункций в виде: нарастания дыхательных расстройств и кислородной зависимости на фоне прогрессирования гипоксии (Sat 86–84 %), потребовавших перевода на высокочастотную осцилляторную ИВЛ (ВЧО ИВЛ) со 100%-м кислородом (по КЩС – декомпенсированный метаболический ацидоз, критическая гипоксемия, гиперкапния, уровень метгемоглобина – 50 %); присоединения гемодинамических расстройств, потребовавших подбора доз кардиотонической поддержки со стабилизацией гемодинамики 4%-м дофамином в максимальной дозе – 10 мкг/кг/мин, адреналина 1%-го – 1,0 мкг/кг/мин, клиники некротизирующего энтероколита (НЭК) второй стадии по Bell, выраженного угнетения ЦНС в неврологическом статусе, анемии тяжелой степени (гемоглобин – 111 г/л). Проведена гемотрансфузия эритроцитной массы, обеднённой лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ) O (I) Rh – отрицательной. На этом фоне цвет кожных покровов с прогрессивно нарастающим выраженным «серым колоритом», появлением центрального цианоза, акроцианоза, цианоза ушных раковин в результате развившейся тяжелой гемической гипоксии. На преаналитическом этапе

отмечено характерное изменение цвета крови, которая приобрела шоколадно-коричневый цвет.

При дообследовании ребенка и матери методом парных сывороток для выявления TORCH-комплекса методом иммуноферментного анализа (ИФА) у них выявлены положительные иммуноглобулины G токсоплазменной инфекции и цитомегаловируса. При анализе полученных результатов титр материнских антител оказался выше, чем у ребенка, что свидетельствует о трансплацентарной передаче иммуноглобулинов от матери к плоду (ПЦР диагностика не проводилась). Уровень СРБ оставался в пределах нормы на протяжении всего периода.

Проводился динамический контроль показателей лейкоцитарной формулы в общем анализе крови и уровня метгемоглобина. По результатам исследования обращало на себя внимание отсутствие роста уровня лейкоцитов и сдвига лейкоцитарной формулы влево, в то время как по данным анализа кислородного статуса прогрессивно нарастал уровень метгемоглобина, в том числе в момент ухудшения состояния (рисунок 1).

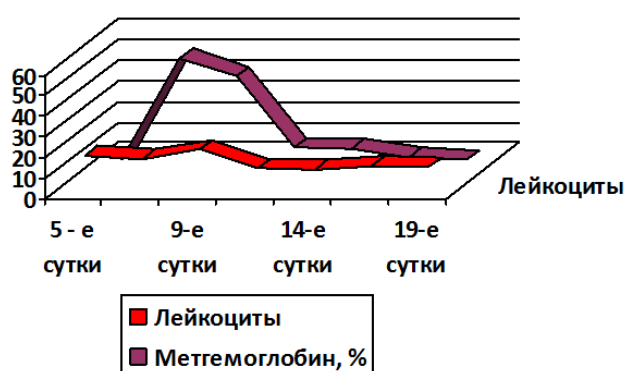


Рисунок 1 – Динамика уровня лейкоцитов и метгемоглобина в анализе крови у новорожденного (ОРИТН Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»)

В рамках диагностического поиска у ребенка было полностью исключено наличие маркеров системного воспалительного ответа, что подтверждается: отрицательными результатами в анализе уровня прокальци-

тонины, отсутствием роста патологической микрофлоры из всех локусов организма, нормальным уровнем СРБ и отсутствием провоспалительных изменений в общем анализе крови (см. рисунок 1). Проведено обследование на TORCH-инфекции, что также привело к отрицательному результату. В ходе проведенного анализа лабораторных данных пришли к выводу, что повышение уровня метгемоглобина не коррелировало с динамическими показателями лактата, что в свою очередь позволило исключить неонатальный сепсис (рисунок 2).

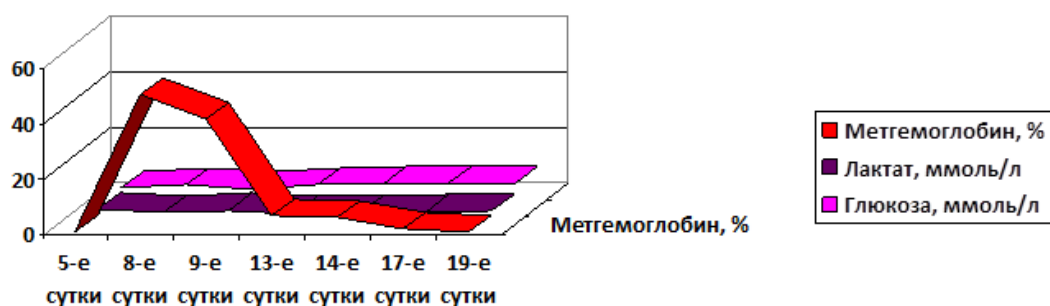


Рисунок 2 – Динамика уровня метгемоглобина, лактата и капиллярной глюкозы у новорожденного (ОРИТН Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»)

При наличии спонтанной манифестации и прогрессивного роста метгемоглобина (2 % – 9 % – 18 %) на седьмые сутки жизни, в момент ухудшения, достигшего критического состояния (50 %) – на восьмые сутки жизни, на фоне нормального уровня показателей лактата по данным кислотно-основного состава крови, с последующим развитием полиорганных дисфункций: в виде прогрессирования дыхательной недостаточности и кислородозависимости, потребовавших перевода на ВЧО ИВЛ, нарастания гемодинамических расстройств, неврологической симптоматики в форме синдрома депрессии ЦНС на фоне выраженного центрального цианоза, по линии телемедицины проведена консультация с гематологом ГБУЗ «Дет-

ская краевая клиническая больница» Краснодара. Ребенку был выставлен диагноз: идиопатическая метгемоглобинемия.

К лечению была добавлена 5%-я аскорбиновая кислота в дозе 500 мг/кг/сут. В динамике, на фоне проводимой интенсивной терапии с пошаговым снижением дозы 5%-й аскорбиновой кислоты до 50 мг/кг/сут уровень метгемоглобина нормализовался до 0,8 % к 18-м суткам жизни (рисунки 1–2), что послужило поводом к повторной консультации гематолога Детской краевой клинической больницы Краснодара с целью решения вопроса об отмене патогенетической терапии.

Рекомендовано: при повышении уровня метгемоглобина в крови до 15–20 % к терапии добавить 1%-й раствор метиленового синего в дозе 1 мг/кг/сут внутривенно. Для уточнения формы заболевания ребенок был консультирован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва). На основании представленной медицинской документации пациенту было рекомендовано определение активности метгемоглобинредуктазы в эритроцитах. Согласно проведенному исследованию у ребенка выявлена метгемоглобинемия как состояние, связанное с повышенным содержанием метгемоглобина – 9,3 %. Установлено снижение активности НАД-зависимой цитохром-b5-редуктазы – 1,6 ед. акт. совместно с умеренным снижением коэффициентов Бетке 1, 2.

При проведении электрофореза гемоглобиновых фракций у пациента были выявлены аномальные минорные фракции гемоглобина в зоне гамма-цепей (зона Z 11 и E). На основании проведенного специфического лабораторного обследования было дано заключение: Врожденная энзимопеническая метгемоглобинемия не подтверждена, ввиду того, что эта находка может являться следствием недоношенности ребенка.

На основании вышеизложенного, метгемоглобинемия у пациента скорее всего имела вторичный (приобретенный) характер, что подтвер-

ждает результаты дифференциальной диагностики наследственных метгемоглобинемий.

За время пребывания в отделении состояние ребенка характеризовалось стабилизацией на фоне проводимой интенсивной терапии. В два месяца жизни переведен из ОРИТ № 2 Перинатального центра в педиатрическое отделение Детской краевой клинической больницы с целью дальнейшего лечения и выхаживания.

На 74-е сутки жизни ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой с рекомендациями под наблюдение отделения катамнеза Детского консультативно-диагностического центра Краснодара.

Обсуждение

Метгемоглобинемия является редким заболеванием (по некоторым данным, к настоящему времени в мире описано всего около 600 случаев метгемоглобинемий), клиническая картина которого имеет неспецифический характер и может протекать в комплексе с другими симптомами. Врачам-неонатологам следует проявлять настороженность в отношении этой патологии, предусматривать возможность своевременной диагностики, направления на консультацию к смежным специалистам с целью уточнения формы заболевания, что, возможно, обеспечит в дальнейшем благоприятный прогноз.

Список литературы

1. Врожденная энзимопеническая метгемоглобинемия II типа / И. С. Клейменова, А. П. Швырев, В. Г. Середняк, Н. А. Сотникова, А. И. Краснокутская, Е. Г. Казанец, Н. М. Галеева, З. Г. Волкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – 6. – С. 80–87.
2. Наследственные цианозы, обусловленные присутствием в крови аномальных гемоглобинов группы М: выявление, идентификация, свойства / Е. Г. Казанец, А. П. Андреева, С. В. Хангулов, Ю. Н. Токарев // Гематология и трансфузиология. – 1990. – № 3. – С. 9–13.
3. Казанец Е. Г. Метгемоглобинемии / Е. Г. Казанец // Детская больница. – 2009. – 1: 38–42.
4. Francois J. Cas de cyanose congenitale sans cause apparente // Bull Acad Roy Med. Belg. 1845; 4: 698.
5. Nagai T., Shirabe K., Yubisui T., Takeshita M. Analysis of mutant NADH-cytochrome-b5-reductase: apparent "type III" methemoglobinemia can be explained as type I with an unstable reductase // Blood. – 1993; 81: 808–814.
6. Tanishima K., Tanimoto K., Tomoda A. et al. Hereditary methemoglobinemia due to cytochrome-b5-reductase deficiency in blood cells without associated neurologic and mental disorders // Blood. – 1985; 66: 1288–1291.
7. Jaffé E. R. Enzymopenic hereditary methemoglobinemia: a clinical/biochemical classification // Blood Cells. – 1986; 12: 1: 81–90.