

Секция «Интересный клинический случай»

I место

М.С. Малюгина, Д.А. Лаврова, Е.А. Матвеева

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Течение гомозиготной метгемоглобинемии у девочки двух лет

Автор, ответственный за переписку:

Малюгина Марина Сергеевна, студентка ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, тел.: +7 (926) 171-83-40, e-mail: malyugms00@gmail.com

Обоснование. Метгемоглобинемии — группа заболеваний, обусловленных различными факторами, при которых увеличивается содержание метгемоглобина (MetHb) в крови свыше физиологической нормы. **Описание клинического случая.** Представлен клинический случай девочки двух лет, у которой метгемоглобинемия оказалась случайной находкой при обращении по поводу травмы головы. В результате исследований установлен нулевой уровень активности фермента цитохром-*b5*-редуктазы, что свидетельствует о гомозиготном состоянии гена. Состояние цианоза и гипоксии купировано приемом аскорбиновой кислоты курсами 250 мг/сут. **Заключение.** Следует проявлять повышенную настороженность в отношении длительного изолированного цианоза при исключении наиболее распространенных причин его развития. При своевременно начатом лечении можно предотвратить развитие тяжелых осложнений.

Ключевые слова: метгемоглобинемия, гомозиготная метгемоглобинемия, никотинамидадениндинуклеотидгидрогеназа-цитохром-*b5*-редуктаза, клинический случай, дети, метгемоглобин, цианоз, аскорбиновая кислота

Для цитирования: Малюгина М.С., Лаврова Д.А., Матвеева Е.А. Течение гомозиготной метгемоглобинемии у девочки двух лет. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(1):56–58. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2526>

ОБОСНОВАНИЕ

Метгемоглобинемии — группа заболеваний, обусловленных различными факторами с увеличением содержания метгемоглобина (MetHb) в крови свыше физиологической нормы (> 2% от общего количества гемоглобина (Hb)) [1, 2]. В представленном наблюдении причиной развития метгемоглобинемии является врожденный дефицит никотинамидадениндинуклеотидгидрогеназы-цитохром-*b5*-редуктазы (NADH-CYB5R) [3]. Впервые о данном заболевании упоминалось более века назад. Существует три эндемичных очага метгемоглобинемии: среди индейцев и эскимосов на Аляске и в Якутии [4].

Целью описания клинического случая является демонстрация сложности диагностики данного заболевания вследствие неспецифичности клинических проявлений.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

11 февраля 2017 г. в приемное отделение обратились родители девочки 2 лет 10 мес в связи с травмой в области теменной кости — ребенок госпитализирован в нейрохирургическое отделение.

Из анамнеза известно, что ребенок от шестой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания с 19-й нед, первых родов. Раннее развитие по возрасту. Аллергоанамнез отягощен — кожная сыпь при употреблении препаратов, содержащих лактозу, сахарозу; ларингоспазм на пыльцу, шерсть.

Выполнена компьютерная томография — перелом левой теменной кости, без значительного смещения отломков, данных за наличие внутримозговых кровоизлияний, участков ушибов и другой структурной патологии головного мозга не получено. Показаний для оператив-

Marina S. Malyugina, Daria A. Lavrova, Ekaterina A. Matveeva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Homozygous Methemoglobinemia Course in a 2-Year-Old Girl

Background. Methemoglobinemia is a group of diseases caused by various factors where methemoglobin (MetHb) content in the blood increases above the physiological norm. **Clinical case description.** Clinical case of methemoglobinemia that was an incidental finding in two-year-old girl who was in the clinic due to the head injury is presented. Our examinations have revealed zero activity of cytochrome-*b5*-reductase enzyme. This fact indicates homozygous mutation. The cyanosis and hypoxia were relieved by ascorbic acid courses (250 mg/day). **Conclusion.** Increased alertness regarding long-term isolated cyanosis should be presented when excluding its most common causes. Timely management could prevent severe complications development.

Keywords: methemoglobinemia, homozygous methemoglobinemia, nicotinamide adenine dinucleotide hydrogenase-cytochrome-*b5*-reductase, clinical case, children, methemoglobin, cyanosis, ascorbic acid

For citation: Malyugina Marina S., Lavrova Daria A., Matveeva Ekaterina A. Homozygous Methemoglobinemia Course in a 2-Year-Old Girl. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2023;20(1):56–58. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2526>

ного вмешательства не было, лечение консервативное. Однако при обследовании выявлен высокий уровень MetHb — 42%.

При подробном опросе на предмет жалоб на цианоз лица и акроцианоз выяснилось, что данные симптомы появились весной в возрасте двух лет после перенесенной респираторной инфекции. Ребенок был обследован, причину цианоза связывали с возможной респираторной патологией (бронхиальная астма?). Со слов матери, на фоне ингаляций бронхолитиками цианоз уменьшался. Летом до госпитализации находилась в деревне, где отсутствовал контроль за питанием — употребляла в пищу продукты «с земли». В относительно свободном доступе находились азотистые удобрения (по типу кальциевой селитры) и инсектициды (от колорадского жука), используемые на дачном участке с целью повышения урожайности. Переведена в отделение гематологии для обследования и лечения.

Физикальная диагностика

Состояние ребенка среднетяжелое. В сознании, активна, на осмотр реагирует адекватно. Обращают на себя внимание цианотичные кожные покровы, чистые от инфекционных и аллергических высыпаний, умеренно влажные. В левой теменной области припухлость. Слизистые оболочки цианотичные, влажные, чистые от высыпаний. Зев не гиперемирован. Аускультативно дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 150 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой и поверхностной пальпации во всех отделах. Размеры печени и селезенки в пределах возрастной нормы. Неврологическая и менингеальная симптоматика отсутствует.

Предварительный диагноз

По данным физикального (выраженный цианоз) и лабораторного (метгемоглобин 42%) исследований выставлен предварительный диагноз — метгемоглобинемия.

Диагностические процедуры

По результатам лабораторных исследований: эритроцитоз (эритроциты — $6,2 \times 10^{12}/л$), Hb — 162 г/л, метаболический компенсированный ацидоз (pH 7,33, избыток оснований (BE) — 9 ммоль/л, HCO_3^- — 16,8 ммоль/л), MetHb — 39,7%. По данным эхокардиографии диагностированы дефекты межпредсердной перегородки — 2,2 и 3,4 мм, гемодинамически незначимые. Проведена диагностика на определение активности цитохром-b5-редуктазы, основного фермента метаболизма гемоглобина, — активность равна 0 (при норме 2,2–4,5%), что свидетельствует о гомозиготном состоянии гена CYB5R3, кодирующего фермент NADH-CYB5R. Также проведено исследование коэффициента Бетке 1 ($N > 1,25$), Бетке 2 ($N > 2,8$), которые являются маркерами патологического гемоглобина M. Были получены отрицательные результаты, что свидетельствует о его отсутствии.

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Метгемоглобинемия гомозиготная». Сопутствующий диагноз: «Перелом левой теменной кости без смещения отломков. Врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки».

Дифференциальная диагностика

По клиническим симптомам метгемоглобинемии в данном случае следует дифференцировать с бронхи-

альной астмой в связи с наличием отягощенного анамнеза (ларингоспазм на пыльцу, шерсть) и купированием цианоза после ингаляций бронхолитиками, а также с другими патологиями бронхолегочной системы, приводящими к развитию дыхательной недостаточности. Дифференциальную диагностику также следует проводить с врожденными пороками сердца с обеднением малого круга кровообращения: тетрадой Фалло, транспозицией магистральных артерий, общим артериальным стволом и т.д.; внутри нозологии — с приобретенной метгемоглобинемией, врожденной гетерозиготной метгемоглобинемией, с другими заболеваниями крови — сульфгемоглобинемией, карбоксигемоглобинемией и другими гемоглобинопатиями.

Медицинские вмешательства

Хирургические вмешательства не проводились. Диагностические вмешательства описаны выше.

Динамика и исходы

Назначена этиотропная терапия аскорбиновой кислотой по 500 мг 1 р/сут, которая является восстановителем MetHb. При определении кислотно-щелочного состояния крови через 10 дней после поступления наблюдалась положительная динамика — уменьшение уровня MetHb с 42 до 26,9%. Выписана на амбулаторное лечение с постоянной терапией аскорбиновой кислотой в дозировке 250 мг 1 р/сут курсами по 2 нед в месяц [5].

Также обследован сибс 10 мес на наличие врожденной метгемоглобинемии — по результатам выявлена сниженная активность фермента, что свидетельствует о гетерозиготной мутации, однако клинические проявления отсутствуют.

Прогноз

При данном заболевании прогноз благоприятный при соблюдении режима приема препарата (аскорбиновой кислоты).

ОБСУЖДЕНИЕ

Существует иной взгляд на лечение гомозиготной метгемоглобинемии — с помощью метиленового синего с внутривенным введением препарата в первоначальной дозировке 1–2 мг/кг [6, 7]. Кроме того, ряд авторов считают, что специфическая терапия аскорбиновой кислотой или метиленовым синим показана пациентам с выраженной клинической симптоматикой и пациентам с патологией со стороны внутренних органов [1, 7, 8]. Авторы данной статьи придерживаются мнения о необходимости постоянного лечения с использованием восстановителя метгемоглобина — аскорбиновой кислоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует сложности диагностики метгемоглобинемии на всех уровнях системы оказания медицинской помощи вследствие неспецифичности и скудности симптоматики. Проявления зависят от уровня метгемоглобина в крови — от бессимптомного течения до развития комы. В данном случае диагноз метгемоглобинемии был установлен случайно при обследовании в связи с травмой. Тем не менее, врачам следует проявлять клиническую настороженность в отношении длительного изолированного цианоза при отсутствии сердечной патологии, так как при своевременно начатом лечении можно избежать серьезных осложнений [8–10].

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Не получено из-за отсутствия контакта с пациентом.
Данные о пациенте обезличены.

INFORMED CONSENT

Not received due to lack of contact with the patient.
Patient data was depersonalized

ВКЛАД АВТОРОВ

М.С. Малюгина — сбор и систематизация данных, подготовка первой версии рукописи.

Д.А. Лаврова — анализ и обобщение данных литературы.

Е.А. Матвеева — оформление рукописи, редактирование и переработка рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Marina S. Malyugina — data collection and classification, preparation of the first version of the manuscript.

Daria A. Lavrova — literature data analysis and compilation.

Ekaterina A. Matveeva — manuscript design, manuscript editing and revision.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Казанец Е.Г. Метгемоглобинемии // *Детская больница*. — 2009. — № 1. — С. 38–42. [Kazanets EG. Metgemoglobinemii. *Detskaya bol'nitsa*. 2009;(1):38–42. (In Russ).]
2. Cefalu JN, Joshi TV, Spalitta MJ, et al. Methemoglobinemia in the Operating Room and Intensive Care Unit: Early Recognition, Pathophysiology, and Management. *Adv Ther*. 2020;37(5):1714–1723. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01282-5>
3. Bando S, Takano T, Yubisui T, et al. Structure of human erythrocyte NADH-cytochrome b5 reductase. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2004;60(11):1929–1934. doi: <https://doi.org/10.1107/S0907444904020645>
4. Пузырев В.П., Максимова Н.Р. Наследственные болезни у якутов // *Генетика*. — 2008. — Т. 44. — № 10. — С. 1317–1324. [Puzirev VP, Maksimova NR. Nasledstvennyye bolezni u yakutov. *Russian Journal of Genetics*. 2008;44(10):1317–1324. (In Russ).]
5. Canning J, Levine M. Case files of the medical toxicology fellowship at Banner Good Samaritan Medical Center in Phoenix, AZ: methemoglobinemia following dapsone exposure. *J Med Toxicol*. 2011;7(2):139–146. doi: <https://doi.org/10.1007/s13181-011-0151-9>
6. Kuiper-Prins E, Kerkhof GF, Reijnen CG, van Dijken PJ. A 12-day-old boy with methemoglobinemia after circumcision with local

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

М.С. Малюгина

<https://orcid.org/0000-0002-2289-5306>

Д.А. Лаврова

<https://orcid.org/0000-0002-9993-3171>

Е.А. Матвеева

<https://orcid.org/0000-0003-1119-8043>

anesthesia (lidocaine/prilocaine). *Drug Saf Case Rep*. 2016;3(1):12. doi: <https://doi.org/10.1007/s40800-016-0033-9>

7. Riaz S, Kudaravalli P, Saleem SA, Heisig D. Methemoglobinemia: A Life-threatening Complication of Topical Pharyngeal Anesthetics. *Cureus*. 2020;12(4):e7900. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.7900>

8. Alotaibi AT, Alhowaish AA, Alshahrani A, Alfaraj D. Congenital Methemoglobinemia-Induced Cyanosis in Assault Victim. *Cureus*. 2021;13(3):e14079. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.14079>

9. Старков Ю.Г., Казеннов В.В., Выборный М.И. и др. Развитие тяжелой метгемоглобинемии на фоне приема «Альмагеля А» // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2014. — № 7. — С. 91–93. [Starkov YG, Kazennov VV, Vyborny MI, et al. The development of severe methaemoglobinemia in patients receiving "Almagel A". *Eksperimental'naya i klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2014;(7):91–93 (In Russ).]

10. Cannata G, Abate L, Scarabello C, et al. The Dose Makes the Poison: A Case Report of Acquired Methemoglobinemia. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6):1845. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17061845>

Статья поступила: 21.01.2023, принята к печати: 15.02.2023

The article was submitted 21.01.2023, accepted for publication 15.02.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Малюгина Марина Сергеевна [Marina S. Malugina], адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [address: 1, b. 7, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation]; e-mail: malyugms00@gmail.com

Лаврова Дарья Александровна [Daria A. Lavrova]; e-mail: darialoveyou@yandex.ru

Матвеева Екатерина Антоновна [Ekaterina A. Matveeva]; e-mail: katamatveeva1998@gmail.com