

<http://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-1-95-99>

Метгемоглобинемия у ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом

Я. А. ЛЕЖЕПЁКОВА¹, К. В. ПШЕНИСНОВ², Ю. С. АЛЕКСАНДРОВИЧ²¹ Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З. И. Круглой, г. Орел, РФ² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. Метгемоглобинемия является достаточно редкой причиной гипоксемии и гипоксии, однако при тяжелом течении заболевания и увеличении концентрации метгемоглобина в крови более 20 % это может стать причиной развития полиорганной дисфункции и летального исхода.

Цель – описать случай метгемоглобинемии у ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом на фоне применения комбинированного препарата, содержащего бензокаин.

Материалы и методы. Новорожденный недоношенный мальчик, от первой беременности, срок гестации 36 недель, страдающий врожденным эпидермолизом. Масса тела при рождении 2850 г, рост 47 см. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте – 7, на 5-й – 8 баллов. В качестве местного лечения назначен аэрозоль для наружного применения «Олазол». В возрасте 56 часов от момента рождения отмечено резкое ухудшение состояния ребенка в виде снижения SpO₂ до 72–76 %, выраженной тахикардии, увеличение концентрации метгемоглобина в крови (53,7 %).

Результаты. Отличительной особенностью данного случая явилось наличие метгемоглобинемии тяжелой степени, что привело к тяжелому метаболическому ацидозу, венозной гипоксемии и тканевой гипоксии. Своевременная диагностика и адекватная терапия на ранних стадиях патологического процесса способствовали полной стабилизации состояния ребенка и нормализации газового состава крови спустя 15 часов от начала терапии.

Заключение. Применение лекарственных препаратов, содержащих бензокаин, в раннем неонатальном периоде является фактором риска развития метгемоглобинемии, что требует динамической оценки уровня метгемоглобина в крови с целью предотвращения тканевой гипоксии.

Ключевые слова: метгемоглобинемия, новорожденный, врожденный эпидермолиз, интенсивная терапия, местный анестетик, бензокаин

Для цитирования: Лежепёкова Я. А., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С. Метгемоглобинемия у ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 95–99. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-95-99.

Methemoglobinemia in a child with congenital epidermolysis bullosa

Ya. A. LEZHEPEKOVA¹, K. V. PSHENISNOV², Y. S. ALEKSANDROVICH²¹ Scientific and Clinical Multidisciplinary Center for Medical Care for Mothers and Children named after Z. I. Kruglova, Orel, Russia² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

ABSTRACT

Introduction. Methemoglobinemia is a rather rare cause of hypoxemia and hypoxia, however, with a severe course of the disease and an increase in the concentration of methemoglobin in the blood of more than 20 %, this can cause the development of multi-organ dysfunction and death.

The objective was to describe the case of methemoglobinemia in a child with congenital epidermolysis bullosa with the use of a combined drug containing benzocaine.

Materials and methods. Newborn premature baby boy, from the first pregnancy, gestation period 36 weeks, suffering from congenital epidermolysis. Birth weight 2850 g, height 47 cm. Apgar score in the first minute – seven, on the fifth – eight points. As a local treatment, an aerosol for external use «Olazol» was prescribed. At the age of 56 hours from the moment of birth, a sharp deterioration in the child's condition was noted in the form of a decrease in SpO₂ to 72–76 %, pronounced tachycardia, an increase in methemoglobin concentration in the blood (53.7 %).

Results. A distinctive feature of this case was the presence of severe methemoglobinemia, which led to severe metabolic acidosis, venous hypoxemia and tissue hypoxia. Timely diagnosis and adequate therapy in the early stages of the pathological process contributed to the complete stabilization of the child's condition and the normalization of the blood gas composition fifteen hours after the start of therapy.

Conclusion. The use of drugs containing benzocaine in the early neonatal period is a risk factor for the development of methemoglobinemia, which requires a dynamic assessment of the level of methemoglobin in the blood in order to prevent tissue hypoxia.

Key words: methemoglobinemia, newborn, congenital epidermolysis, intensive care, local anesthetic, benzocaine

For citation: Lezhepekova Ya. A., Pshenisnov K. V., Aleksandrovich Y. S. Methemoglobinemia in a child with congenital epidermolysis bullosa. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 1, P. 95–99. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-1-95-99.

Для корреспонденции:
Константин Викторович Пшениснов
E-mail: Psh_k@mail.ru

Correspondence:
Konstantin V. Pshenisnov
E-mail: Psh_k@mail.ru

Метгемоглобинемия является одной из наиболее редких причин цианоза у детей раннего возраста, хотя в последние годы число подобных случаев значительно увеличилось, что обусловлено улучшением качества диагностики и наличием у врачей-анестезиологов-реаниматологов соответствующих знаний и настороженности, что способствует улучшению результатов лечения [3].

Патофизиологической основой развития метгемоглобинемии является трансформация двухвалентного железа гемоглобина А в трехвалентный катион метгемоглобина. Согласно современной классификации выделяют врожденные и приобретенные формы метгемоглобинемии. Если о врожденных метгемоглобинемиях говорят при наличии генетических дефектов гемоглобина, то приобретенные возникают

Таблица 1. Симптомы метгемоглобинемии в зависимости от степени тяжести**Table 1. Symptoms of methemoglobinemia depending on the severity**

Концентрация метгемоглобина в крови, %	Клинические проявления
< 10	Низкие показатели SpO ₂ , изменение цвета кожи (бледный, серый, цианоз)
10	Цианоз
30	Темно-коричневая кровь
30–50	Одышка, головокружение, головная боль, обморок, угнетение сознания, боль в груди, тахикардия
50–70	Головная боль, боль в груди, тахипноэ, метаболический ацидоз, нарушения ритма сердца, судороги
> 70	Гипоксемия тяжелой степени, тканевая гипоксия, смерть

при воздействии на организм человека самых различных лекарственных препаратов и токсических субстанций. Наиболее распространенными из медикаментов, вызывающих метгемоглобинемию, являются нитропрепараты (нитроглицерин, нитропруссид натрия), местные анестетики (бензокаин, прилокаин), метиленовый синий и хлорамин [5].

Клинические проявления метгемоглобинемии весьма разнообразны и могут варьировать от легкого недомогания и головной боли при минимальных концентрациях метгемоглобина до тяжелой гипоксемии и смертельной тканевой гипоксии при значительном увеличении содержания этой аномальной формы гемоглобина в крови (табл. 1).

Цель демонстрации – описание случая метгемоглобинемии у ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом на фоне применения комбинированного препарата, содержащего бензокаин.

Клинический случай

Новорожденный недоношенный мальчик, от первой беременности, первых родов, срок гестации 36 недель. Масса тела при рождении 2850 г, рост 47 см. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте – 7, на 5-й – 8 баллов.

При рождении обращало на себя внимание пластинчатое шелушение в области стоп, кистей, живота с трофическими изменениями (мацерации ярко-розового цвета) в подмышечной впадине справа, в затылочной области справа, на правой стопе размером 3×4 см с неровными краями, разнокалиберные пузыри от 0,5 до 4 см, заполненные прозрачной жидкостью. Диагностирован врожденный буллезный эпидермолиз, ребенок доставлен в отделение патологии новорожденных, где проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование. По данным нейросонографии и кардиосонографии выявлены кисты сосудистого сплетения, открытый артериальный проток, межпредсердное сообщение, мембрана в стволе легочной артерии, дилатация правого предсердия и желудочка. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены признаки пиелоэктазии слева.

В отделении патологии новорожденных назначена инфузионная, антибактериальная и симптоматическая (обезболивание, местное лечение) терапия. Участки пораженной кожи обрабатывались водным

раствором хлоргексидина. На 2-е сутки жизни врачом-хирургом назначены перевязки с аэрозолем для наружного применения «Олазол» (бензокаин, борная кислота, облепиховое масло, хлорамфеникол) 1 раз в день.

В возрасте 56 часов от момента рождения отмечено резкое ухудшение состояния ребенка в виде снижения SpO₂ до 72–76%, выраженной тахикардии (ЧСС = 175 ударов в мин). Незамедлительно начата оксигенотерапия через лицевую маску со скоростью потока 5 л в мин. Показатели частоты дыхания и артериального давления в пределах нормы. При осмотре отмечается гипертонус, болезненный крик. Кожа бледно-розовая, цианотичная с «шоколадным, серым колоритом», акроцианоз, по всему телу обширные участки эрозий на месте вскрывшихся пузырей. Очаги эрозии без признаков воспаления. Время наполнения капилляров около 3 с. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые. Дыхание пуэрильное, хрипов нет, признаков дыхательной недостаточности нет. Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные, отмечается короткий систолический в III–IV межреберье слева. Живот обычной формы, симметричный, мягкий, доступен глубокой пальпации, печень + 0,5 мм, селезенка не пальпируется. Энтеральную смесь для недоношенных усваивает полностью. Почасовой темп диуреза 4,1 мл·кг⁻¹·ч⁻¹.

Показатели клинического анализа крови представлены в табл. 2.

В биохимическом анализе крови концентрация С-реактивного белка – 0 г/л, прокальцитонинный тест отрицательный. По данным анализа газового состава и кислотно-основного состояния капиллярной крови диагностирован компенсированный метаболический ацидоз: pH = 7,35, pCO₂ = 25,6 мм рт. ст., pO₂ = 50,1 мм рт. ст., BE = –9,5 ммоль/л. Обратило на себя внимание резкое увеличение концентрации метгемоглобина, которая составила 54,3%. На пренатальном этапе отмечено характерное изменение цвета крови, которая приобрела шоколадно-коричневый цвет. По экстренным показаниям ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТ). Внешний вид ребенка при поступлении в ОРИТ представлен на рис. 1.

В ОРИТ ребенок помещен в кувез, в связи с отсутствием возможности обеспечить надежный венозный доступ выполнена катетеризация пупочной

Таблица 2. Клинический анализ крови

Table 2. Clinical blood test

Показатель	Значение
Гемоглобин, г/л	142
Гематокрит, л/л	42,3
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,26
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	5,0
Лимфоциты, %	45,1
Моноциты, %	7,8
Гранулоциты, %	47,1
Тромбоциты, $10^9/л$	149



Рис. 1. Внешний вид ребенка при поступлении в ОРИТ новорожденных

Fig. 1. The appearance of the child upon admission to the ICU for newborns

вены, продолжена инфузионная и антибактериальная терапия, энтеральное питание (смесь для недоношенных + грудное молоко), оксигенотерапия через лицевую маску.

Заподозрено развитие метгемоглобинемии на фоне обработки пораженных участков кожи спреем «Олазоль», одним из действующих веществ которого является бензокаин, который и стал причиной нарушений оксигенации, обусловленной трансформацией гемоглобина А в метгемоглобин. Остатки спрея с кожи удалены.

С целью купирования метгемоглобинемии внутривенно болюсно введен 5% раствор аскорбиновой кислоты в дозе 300 мг (105 мг/кг), начата постоянная инфузия из расчета 250 мг/кг в сутки. Кожа обработана водным раствором хлоргексидина.

В дальнейшем на фоне проводимой терапии достигнута стабилизация состояния, явления тяжелой гипоксемии и тканевой гипоксии регрессировали. Показатели кардиореспираторного статуса оставались в пределах возрастных референсных значений, чрез 15 часов от начала терапии потребность в дотации кислорода снизилась до 1,5 л в мин, $SpO_2 = 92\%$.

Показатели газового состава, кислотно-основного состояния крови и концентрации метгемоглобина в динамике представлены в табл. 3 и на рис. 2.

Спустя 18 часов после поступления в ОРИТ ребенок переведен в отделение патологии новорожденных. Концентрация метгемоглобина на момент перевода составила 1,9%.

Обсуждение

Не вызывает сомнений, что у данного пациента метгемоглобинемия носила вторичный (приобретенный) характер и была обусловлена применением спрея «Олазоль», содержащего местный анестетик бензокаин, который имеет в своей структуре амидную группу. Это стало причиной трансформации гемоглобина А в метгемоглобин и развития гипоксемии и гипоксии тяжелой степени, что подтверждается результатами анализа газового состава венозной крови, в которой напряжение кислорода на момент поступления составило всего лишь 22,9 мм рт. ст. Обращает на себя внимание наличие тяжелой гипоксии, которую уже можно расценивать как критическую, поскольку при напряжении углекислого газа в крови менее 25 мм рт. ст. отмечаются значительные нарушения церебральной перфузии, что существенно увеличивает вероятность развития церебральной ишемии.

При снижении концентрации гемоглобина А общее содержание кислорода в крови также

Таблица 3. Анализ газового состава и кислотно-основного состояния венозной крови

Table 3. Analysis of the gas composition and acid-base state of venous blood

Показатель	Поступление в ОРИТ	Через 1 ч 10 мин	Через 3 ч 18 мин	Через 6 ч 17 мин	Через 6 ч 47 мин	Через 15 ч 8 мин
pH	7,35	7,36	7,41	7,37	7,42	7,42
pCO ₂ , мм рт. ст.	21,9	24,8	32,8	32,7	32,0	34,2
pO ₂ , мм рт. ст.	22,9	56,2	71,9	116	79,4	51,3
HCO ₃ , ммоль/л	14,7	16,8	21,9	20,1	22,0	23,0
BE, ммоль/л	-12,1	-10,0	-3,7	-5,4	-2,9	-1,5
Лактат, ммоль/л	5,6	3,8	2,0	1,7	1,2	1,2
Содержание кислорода в крови, об. %	5,7	11,2	14,6	20,2	20,2	18,1
p50, мм рт. ст.	14,82	17,4	20,2	19,4	22,0	21,8
Гемоглобин, г/л	130	156	148	164	157	146

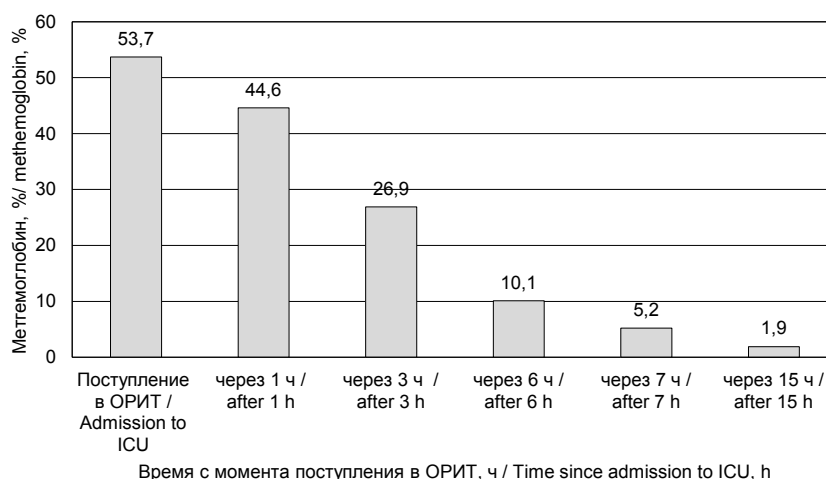


Рис. 2. Концентрация метгемоглобина в динамике

Fig. 2. Methemoglobin concentration in dynamics

значительно снижается, о чем свидетельствует низкий показатель stO_2 , который на момент поступления в ОРИТ составил всего лишь 5,7 об%. Наличие тканевой гипоксии подтверждается низкими показателями $p50$ (14,82 мм рт. ст.), что свидетельствует о сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина влево, увеличением аффинности гемоглобина и расстройствах оксигенации на тканевом уровне.

Несомненно, что с целью достоверной оценки показателей оксигенации целесообразно и более информативно исследование пробы артериальной крови. В то же время, в рутинной практике, особенно при соматических заболеваниях неонатального периода, пункция артерий используется достаточ-

но редко в связи с потенциальными техническими сложностями и рисками.

Своевременная патогенетически обоснованная терапия с использованием антидота метгемоглобина способствовала максимально быстрому регрессированию гипоксемии и тканевой гипоксии. Через 3 часа от начала лечения концентрация метгемоглобина снизилась практически в 2 раза, а через 15 часов достигнута полная стабилизация состояния ребенка и нормализация всех показателей газового состава крови. В качестве антидота в данной ситуации был выбран 5% раствор аскорбиновой кислоты, который является легко доступным и широко используется в клинической практике, поскольку раствор метиленового синего, который рекомендуется в качестве препарата выбора в большинстве руководств и клинических рекомендаций, в Российской Федерации не зарегистрирован [3–5]. Хотя аскорбиновая кислота не является специфическим антидотом метгемоглобина и скорость его восстановления в гемоглобин А крайне низка, ее использование в данной ситуации было обосновано в связи с недостаточной активностью метгемоглобинредуктазы в неонатальном периоде [4].

Механизм действия аскорбиновой кислоты при метгемоглобинемии представлен на рис. 3.

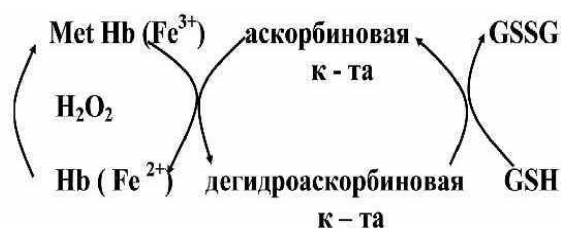


Рис. 3. Механизм действия аскорбиновой кислоты

Fig. 3. Mechanism of action of ascorbic acid

Обсуждая проблему приобретенных метгемоглобинемий у детей раннего возраста, следует отметить, что этиология их может быть весьма разнообразной, начиная от употребления лекарственных веществ и заканчивая использованием питьевой воды из колодцев, уровень нитратов в которой превышает предельно допустимые концентрации и является токсическим [2].

Заключение

Применение лекарственных препаратов, содержащих бензокаин, в раннем неонатальном периоде является фактором риска развития метгемоглобинемии, что требует динамической оценки уровня метгемоглобина в крови с целью предотвращения тканевой гипоксии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Пшениснор К. В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 272 с.
2. Биктимирова А. А., Камалова А. А., Сабирова Д. Р. и др. Случай метгемоглобинемии у младенца с цианозом // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 111–116. DOI: 10.17816/PED104111-116.
3. Казанец Е. Г. Метгемоглобинемии. В помощь практикующему врачу. М.: Федеральный научно клинический центр детской гематологии, онкологии, иммунологии: лекции, обзоры, 2009. – С. 38–42.
4. Тепаев Р. Ф., Вишневецкий В. А., Кузин С. А. и др. Метгемоглобинемия, ассоциированная с приемом бензокаина. Клинический случай // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15, № 5. – С. 396–401. DOI: 10.15690/pf.v15i5.1962.
5. Iolascon A., Bianchi P., Andolfo I. et al. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia // Am J Hematol. – 2021. – Vol. 96, № 12. – P. 1666–1678. DOI: 10.1002/ajh.26340.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ Орловской области «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З. И. Круглой»,
302028, Россия, г. Орёл, Октябрьская ул., д. 4.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

Лежнепова Яна Анатольевна

врач-анестезиолог-реаниматолог, Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям им. З. И. Круглой.

E-mail: Iamyanaa@mail.ru, ORCID: 009-0004-1323-4137

Пшениснор Константин Викторович

д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296

Александрович Юрий Станиславович

д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, проректор по послевузовскому, дополнительному профессиональному образованию и региональному развитию здравоохранения, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Respiratornaya podderzhka pri kriticheskikh sostojaniyakh v pediatrii i neonatologii M.: GJeOTAR-Media, 2020. pp. 272. (In Russ.).
2. Biktimirova A.A., Kamalova A.A., Sabirova D.R. et al. Case of methemoglobinemia in an infant with cyanosis. *Pediatrician* (St. Petersburg). 2019; 10(4): 111-116. Doi: 10.17816/PED104111-116 (In Russ.).
3. Kazanec EG Metgemoglobinemii. V pomoshh' praktikujushhemu vrachu. Moskva: Federal'nyj nauchno klinicheskij centr detskoj gematologii, onkologii, immunologii: lekcii, obzory, 2009. – S. 38-42. (In Russ.).
4. Tepaev RF, Vishnevskiy VA, Kuzin SA, Savluk IV, Gordeeva OB, Pytal AV, Murashkin NN. Benzocaine-Induced Methemoglobinemia. A Clinical Case. *Pediatriche-kaya farmakologiya* 2018; 15(5): 396-401. Doi: 10.15690/pf.v15i5.1962 (In Russ.).
5. Iolascon A., Bianchi P., Andolfo I. et al. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia // Am J Hematol. – 2021. – Vol. 96 (12). – P. 1666-1678. Doi: 10.1002/ajh.26340.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Scientific and Clinical Multidisciplinary Center for Medical Care for Mothers and Children named after Z. I. Kruglova,
4, Oktyabrskaya str., Orel, 302028, Russia

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
2, Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russia.

Lezhepekoва Яна А.

Anesthesiologist and Intensivist, Scientific and Clinical Multidisciplinary Center for Medical Care for Mothers and Children named after Z. I. Kruglova.

E-mail: Iamyanaa@mail.ru, ORCID: 009-0004-1323-4137

Pshenisnov Konstantin V.

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: Psh_K@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1113-5296

Aleksandrovich Yuriy S.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Vice-Rector for Postgraduate, Additional Professional Education and Regional Healthcare Development, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

E-mail: Jalex1963@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2131-4813