К.В. Боев, Д.В. Василенко,
А.В. Будневский, А.А. Сафонов, Г.Б. Гамтенадзе

КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕТГЕМОГЛОБИНА ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ХОБЛ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России, каф. биохимии

Резюме. Изучены уровни концентрации метгемоглобина (MetHb) у больных с сердечно-сосудистой патологией и ХОБЛ. У пациентов кардиологического профиля дополнительно определяли концентрацию общего холестерина, у больных ХОБЛ концентрацию карбоксигемоглобина (COHb).

Исследования показали, что концентрация MetHb была выше у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Метгемоглобинемия сопровождалась повышенным уровнем холестерина. У больных ХОБЛ уровень MetHb был в пределах физиологической нормы на фоне повышенной концентрации COHb.

Сравнительный анализ формул лекарственных препаратов показал, что больные кардиологического профиля принимают более токсичные препараты. Так как катаболизм ксенобиотиков сопровождается генерацией NO, можно предположить, что у больных с сердечно-сосудистой патологией гемоглобин окисляется более интенсивно.

Сделано предположение, что на концентрацию MetHb могут влиять как особенности трансформации ксенобиотиков, так и патогенез заболевания.

Ключевые слова: Метгемоглобин, ксенобиотики, оксид азота.

Актуальность. Вещества, поступающие в организм из внешней среды и не используемые как строительные материалы или энергетические источники называются ксенобиотиками.

Метаболизм и экскреция чужеродных веществ, в том числе и лекарственных препаратов, осуществляется печенью. Центральным механизмом детоксикации ксенобиотиков в гепатоците является гидроксилирование с участием системы цитохрома Р450. Без участия данной системы из организма не могут быть выведены ароматические соединения, барбитураты, кетоны, полициклические соединения, спирты, стероиды, и другие липофильные вещества. Образовавшиеся гидрофильные конъюгаты в зависимости от молекулярной массы преимущественно выделяются либо с мочой, либо с фекалиями.

Одним из продуктов трансформации ксенобиотиков является оксид азота – NO, обладающий выраженным эритротоксическим эффектом [1]. Токсическое воздействие сопровождается окислением гемоглобина в метгемоглобин - метгемоглобинемией [2, 3]. Данное патологическое состояние часто ассоциировано с хроническими патологиями сердечно- сосудистой системы, легких, и др. [4, 5, 6, 7, 8].

В этой связи представляет интерес определение концентрации MetHb у больных с отличающимися заболеваниями, так как применяемые при лечении лекарственные препараты различны по своей природе.

Материал и методы исследования. В качестве биоматериала использована цельная кровь из вены, стабилизированная ЭДТА, больных сердечно–сосудистой патологией – n=130 и больных ХОБЛ (женщин), n=42. У всех обследованных лиц определялась концентрация MetHb согласно [9]. Кроме того, у больных кардиологического профиля определялся уровень общего холестерина. Определение показателя производилось на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima MC-15, с использованием соответствующего набора реактивов. У больных ХОБЛ дополнительно в крови определялась концентрация карбоксигемоглобина согласно «Методическим указаниям» [9].

Статистическая обработка данных проводилась с расчетом M±m и критерия Стьюдента. Обработка результатов осуществлялась с помощью программы MS Office Excel 2016.

Полученные результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что у больных сердечно-сосудистой патологией концентрация MetHb в крови превышала физиологически нормальный уровень (1% от уровня общего Hb), и составила в среднем 2,6±0,2%, $p<0,01$ у 56% пациентов. При этом концентрация общего холестерина в среднем составляла 6,6±0,7 ммоль/л при значении верхней границы нормы 5,2 ммоль/л.

Обследование больных ХОБЛ показало, что у данного контингента концентрация MetHb находится в пределах физиологической нормы (1,2±0,3%, $p>0,05$). Однако при этом концентрация COHb существенно превышала физиологическую норму 6% и составила 11,0±1,5%, $p<0,01$.

Таким образом, концентрация MetHb была связана с диагнозом. То, что состояние холестериноза ассоциировано с сердечно- сосудистой патологией, давно и достоверно установлено. Повреждение эндотелия, вялотекущее воспаление сосудистой стенки провоцирует интерлейкиновый каскад, активацию нейтрофилов и генерацию активных форм кислорода, в том числе NO. Продукция последнего, видимо, связана еще и с тем, что NO облает сосудорасширяющим действием. Таким образом, данное явление можно считать адаптацией организма в условиях нарушения деятельности системы кровообращения [10, 11].

Лекарственные препараты, обычно применяемые для лечения больных кардиологического профиля, включают в себя такие действующие вещества, как амлодипин, изосорбида динитрат, каптоприл, нифедипин, циннаризин, эналаприл. Общим для данных веществ является наличие в формуле амино-, нитро- групп, полициклических структур. Следовательно, катаболизм данных ксенобиотиков будет сопровождаться генерацией NO. Кроме того, дереваты биотрансформации могут сами оказывать токсический эффект на эритроциты, т.к. в том или ином количестве попадают в кровь. Кроме указанных препаратов при лечении дополнительно используются ингибиторы синтеза холестерина: ловастатин и розувастатин, так же содержащие атомы азота в гетероциклических структурах.

В этой связи можно предположить, что медикаментозная терапия на фоне сердечно-сосудистой патологии может способствовать развитию метгемоглобинемии. Кроме того следует учитывать, что частый прием вазодилятирующих средств может привести к состоянию гемической гипоксии. Последняя в свою очередь, способна существенно осложнить течение болезни. Поэтому уровень MetHb в крови таких больных должен регулярно контролироваться [12].

В практике лечения ХОБЛ применяют такие препараты, как фенотерол, фенспирид, цефотаксим. Данные вещества содержат меньше конденсированных циклических структур, более гидрофильны, следовательно менее токсичны.

Таким образом на концентрацию MetHb в крови может влиять как химическая природа лекарственных препаратов, так и генез патологического состояния.

Выводы. Концентрация MetHb в крови больных с заболеваниями сердца и сосудов превышает таковую при ХОБЛ. На уровень MetHb могут влиять патогенетические особенности заболевания.

Химическая природа лекарственных препаратов может быть причиной метгемоглобинемии.

Литература.

1. Реутов В.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих / В.П. Реутов // Успехи биологической химии. – 1995. – Т. 35. – С. 189-228.
2. Dotsch I. Extracorporeal circulation increases nitric oxide induced methemoglobinemia in vivo and in vitro / I. Dotsch, S. Demirakca, R. Hamm // Crit. Care Med. – 1997. - Vol. 25.– P. 1153-1158.
3. A 12-Day-Old Boy with Methemoglobinemia After Circumcision with Local Anesthesia (Lidocaine/Prilocaine) / P. J. van Dijken [et al.] // Dru. Saf. - Case Rep.– 2016. – N 3. –P. 12 : DOI 10.1007/s40800-016-0033-9.
4. Василенко Н.М. Действие ксенобиотиков на систему крови. Общая токсикология. / под. ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филатова. – Москва : Медицина, 2002. – С. 258-289.
5. Wright R.O. Methemoglobinemia: Etiology, Pharmacology and Clinical Management / R.O. Wright, W.I. Lewander, A.D. Wolf // Ann. Emerg. Med. – 199. – Vol. 5 (34). – P. 646-656.
6. Not the Typical Pneumonia: An Unusual Case of Rasburicase-induced Methemoglobinemia / M. Younis [et al.]// Cureus. – DOI 10.7759/cureus.3084. –10(8): e3084.
7. Severe Heinz body anemia and methemoglobinemia in a kitten with chronic diarrhea / E. Cavana [et al.]// Band. – 2018. – Vol. 160, Heft 4, April. – P. 235–239.
8. Raiker R. Methemoglobinemia in an HIV patient / R. Raiker, W. C. Lippert, R. Chadha // Cleveland clinic journal of medicine . – 2018. – Vol. 85, № 3.– P. 186-187.
9. Кожоназаров Б.К. Роль каскада окиси азота в легочной гемодинамике / Кожоназаров Б.К. // Наука и новые технологии. 2008. № 3-4. С. 205-207.
10. Северина Н.С. Оксид азота. Роль растворимой гуанилатциклазы в механизмах его физиологических эффектов. / Н.С. Северина // Вопросы мед. химии. – 2002. – Т. 48, Вып. 1. – С. 4-30.
11. Aldektor W.K. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition / W.K. Aldektor, C.E. Coopert, R.Y. Knowies // Biochem. J. – 2001. – Vol. 357. – P. 593-615.
12. Торшин В.А. Метгемоглобинемия. Клинико-лабораторные параллели. В кн. Биомаркеры в лабораторной диагностике / под ред. В.В. Долгова, О.П. Шевченко, А.О. Шевченко. – Москва: Триада, 2014. – С. 192-195.

Abstract.

K.V. Boev, D.V. Vasilenko, A.V. Budniewski, A.A. Safonov, G.B. Gamtenadze

DETERMINING THE CONCENTRATION OF METHEMOGLOBIN IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE AND COPD ON THE BACKGROUND OF DRUG THERAPY

Voronezh State Medical University, dep. of biological chemistry

The levels of methemoglobin concentration (MetHb) in patients with cardiovascular disease and COPD were studied. In patients with cardiological profile, the concentration of total cholesterol was additionally determined, in patients with COPD the concentration of carboxyhemoglobin (COHb) was determined.

Studies have shown that MetHb concentrations were higher in patients with cardiovascular disease. Methemoglobinemia was accompanied by elevated cholesterol levels. In COPD patients, the

level of MetHb was within the physiological norm against the background of increased concentration of COHb.

Comparative analysis of drug formulas showed that patients with cardiological profile take more toxic drugs. Since the catabolism of xenobiotics is accompanied by the generation of NO, it can be assumed that hemoglobin is oxidized more intensively in patients with cardiovascular disease.

It is assumed that the concentration of MetHb can be influenced by both the features of xenobiotic transformation and the pathogenesis of the disease.

Keywords: Methemoglobin, xenobiotics, nitric oxide.

References.

1. Reutov V. P. nitric oxide Cycle in mammals / V. P. Reutov // Advances in biological chemistry. – 1995. – Vol. 35. – P. 189-228.

2. Dotsch I. Extracorporeal circulation increases nitric oxide induced methemoglobinemia in vivo and in vitro / I. Dotsch, S. Demirakca, R. Hamm // Crit. Care Med. – 1997. - Vol. 25. –P. 1153-1158.

3. A 12-Day-Old Boy with Methemoglobinemia After Circumcision with Local Anesthesia (Lidocaine/Prilocaine) / P. J. van Dijken [et al.] // Drug Saf. - Case Rep. . – 2016. –N 3. –P. 12 : DOI 10.1007/s40800-016-0033-9.

4. Vasilenko N. Mmm. The effect of xenobiotics on the blood system. General toxicology. / Unde Kurlyandsky's ed., V. A. Filatov. – Moscow: Medicine. – 2002. – P. 258-289.

5. Wright R.O. Methemoglobinemia: Etiology, Pharmacology and Clinical Management / R.O. Wright, W.I. Lewander, A.D. Wolf // Ann. Emerg. Med. – 199. – Vol. 5 (34). – P. 646-656.

6. Not the Typical Pneumonia: An Unusual Case of Rasburicase-induced Methemoglobinemia / M. Younis [et al.] // Cureus :DOI 10.7759/cureus.3084. –10(8): e3084.

7. Severe Heinz body anemia and methemoglobinemia in a kitten with chronic diarrhea / E. Cavana[et al.] // Band. – 2018. –Vol. 160, Heft 4. – P. 235–239.

8. Raiker R. Methemoglobinemia in an HIV patient / R. Raiker, W. C. Lippert, R. Chadha // Cleveland clinic journal of medicine. –2018. – Vol. 85, № 3.– P. 186-187.

9. Kozhonazarov B. K. the Role of nitric oxide cascade in pulmonary hemodynamics / kozhonazarov B. K. // Science and new technologies. 2008. No. 3-4. Pp. 205-207.

10. Severina N. S. Nitric oxide. The role of soluble guanylate cyclase in the mechanisms of its physiological effects. / N. S. Severina // Questions honey. chemistries. – 2002. – Vol. 48, issue. 1. – P 4-30.

11. Aldektor W.K. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition / W.K. Aldektor, C.E. Coopert, R.Y. Knowies // Biochem. J. – 2001. – V. 357. – P. 593-615.

12. Torshin V. A. Methemoglobinemia. Clinical and laboratory Parallels/ V.A. Torshin // Biomarkers in laboratory diagnostics / ed. V. V. Dolgov, O. P. Shevchenko, A. O. Shevchenko. – Moscow: Triad, 2014. – P. 192-195.

Сведения об авторах: Константин Васильевич Боев – к.б.н., доцент кафедры биохимии; Дмитрий Викторович Василенко – к.м.н., доцент кафедры биохимии; Андрей Валериевич Будневский – д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии; Александр Александрович Сафонов – студент; Георгий Бадриевич Гамтенадзе – клинический ординатор.

Цитировать:

Концентрация метгемоглобина пациентов с сердечно-сосудистой патологией и ХОБЛ на фоне медикаментозной терапии / К. В. Боев, Д. В. Василенко, А. В. Будневский, А. А. Сафонов, Г. Б. Гамтенадзе // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 65–68.