

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОСТРОГО
ОТРАВЛЕНИЯ МЕТГЕМОГЛОБИНООБРАЗОВАТЕЛЯМИ ПРИ
ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Иголина Н.А., Тарумов Р.А., Маркизова Н.Ф.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6,

Тел. 8(812)292-33-31; e-mail: igonina71@mail.ru

Резюме: Изучена гемолитическая активность метгемоглобинообразователей различных химических групп. Учитывая, что метгемоглобинообразователи относятся к различным классам химических веществ, с неодинаковой динамикой метгемоглобинообразования и клинической картиной острого отравления, была проведена статистическая оценка диагностических критериев острого отравления. Данные исследования показывают, что лидирующим диагностическим критерием гемолиза при острых отравлениях метгемоглобинообразователями является концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитах, который в последующем может использоваться как маркер надвигающегося гемолиза.

Ключевые слова: метгемоглобинообразователи, эритродиерез, нитрит натрия, нитробензол, фенилгидразин, анилин, гидроксилламин, гидрохинон, дапсон, гемолиз.

**DIAGNOSTIC CRITERIA OF SEVERITY OF ACUTE POISONING BY
METGEMOGLOBIN FORMERS AT THE EMERGENCY SITUATIONS OF A
CHEMICAL ETIOLOGY.**

Igonina N.A., Tarumov R.A., Markizova N.F.

Military Medical Academy S.M. Kirov named, St.-Petersburg, Lebedeva 6

Phone 8(812)292-33-31; e-mail: igonina71@mail.ru

Abstract: In work (hemolitik) activity of metgemoglobin formers of various chemical groups was studied. Considering that metgemoglobin producer belong from different chemical classes with different dynamics metgemoglobin producer and clinical picture of acute poisoning, we performed a statistical evaluation of the diagnostic criteria of acute poisoning. These research show that the concentration of reduced glutathione in red blood cells, which can subsequently be used as a marker of impending hemolysis is the leading diagnostic criterion of hemolysis in acute poisoning of metgemoglobin producer.

Key words: metgemoglobin formers, erythrodiæresis, accumulate nitrite, nitrobenzene, phenylhydrazine, aniline, hydroxylamine, hydroquinone, dapsonum, hemolysis.

Введение

В настоящее время отравления метгемоглобинообразующими ксенобиотиками по частоте случаев стоят на пятом месте после интоксикаций лекарственными препаратами, угарным газом, цианистым калием, азидами. При попадании в организм человека любыми путями эти соединения вызывают образование метгемоглобинемии. Метгемоглобин – дериват гемоглобина, который не участвует в переносе кислорода в ткани организма. Летальность при острых отравлениях метгемоглобинообразователями составляет около 10 %, но её уровень значительно колеблется в зависимости от химического соединения, вызвавшего интоксикацию, тяжести состояния и возраста пострадавших. Показано, что летальные исходы при острых отравлениях возможны при высоком содержании метгемоглобина (более 60-70%) в крови. Клинические проявления острого отравления метгемоглобинообразователями представлены в таблице.

Таблица - Клинические проявления метгемоглобинемии различной степени тяжести

Содержание метгемоглобина, %	Клинические проявления
0-15	Отсутствуют
20-50	Оглушение, одышка, тахикардия, слабость, цианоз
50-70	Ступор, брадикардия, аритмии, возможен сопор – поверхностная кома
>70	Судорги, кома, сердечная недостаточность, острая дыхательная недостаточность, смерть

В результате воздействия на организм метгемоглобинообразователей снижается кислородная ёмкость крови и создаются предпосылки для развития гипоксического состояния, что может привести к развитию патологического процесса, требующего корригирующей терапии [1]. Исследования показали, что летальные исходы при острых отравлениях возможны при высоком содержании метгемоглобина (более 60-70%) в крови и выраженном гемолизе.

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению данных веществ, до настоящего времени при профилактике поражения, а также при оказании помощи отравленным метгемоглобинообразователями, не учитывались закономерности токсикодинамики этих веществ, влияющих на лечебно-эвакуационные мероприятия на этапах медицинской эвакуации.

Целью исследования являлось изучение развития эритродиереза при отравлениях метгемоглобинообразователями различных химических групп и выявление лидирующих диагностических критериев гемолиза.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования выполнены на 240 белых беспородных крысах самцах массой 160-220 г, полученных из питомника лабораторных животных РАМН «Рапполово». В качестве модельных токсикантов использовали нитрит натрия, фенилгидразин и нитробензол, анилин, гидроксилламин, гидрохинон и дапсон в дозе 0,8LD₅₀. Количественную оценку содержания метгемоглобина проводили методом Кушаковского (1968), количество эритроцитов в крови определяли спектрофотометрическим методом, концентрацию гемоглобина оценивали гемоглобинцианидным методом, а концентрацию восстановленного глутатиона в эритроцитах по методу М.Е. Anderson (1989) в модификации с реактивом Элмана.

Все полученные в ходе экспериментальных исследований данные подвергали стандартной статистической обработке. Оценка различий средних значений проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

Было установлено, что не все исследуемые вещества в дозах, соответствующих 0,8LD₅₀, вызывают достоверное повышение содержания метгемоглобина в эритроцитах животных. Динамика и выраженность метгемоглобинообразования исследуемых веществ существенно различались. Так, острая интоксикация нитритом натрия приводила к быстрому и значительному увеличению содержания метгемоглобина уже через 1 ч до 50% от общего гемоглобина. При этом к 6 ч исследования содержание деривата гемоглобина составляло 7%, а к концу 1-х суток не отличалось от контроля. У животных, отравленных фенилгидразином, повышение содержания метгемоглобина было менее выраженным. Максимальный уровень метгемоглобина – 18% наблюдался через 1 ч после введения токсиканта. В данном случае отмечался двухфазный характер кривой с повышением содержания метгемоглобина через 1 ч и 24 часа и только на 2 сутки его содержание достоверно не отличалось от уровня в контрольных группах. При внутрибрюшинном введении нитробензола наблюдалось более медленное нарастание содержания метгемоглобина (максимальное повышение концентрации метгемоглобина было зафиксировано до 45% через 6 ч). Достоверное повышение содержания метгемоглобина по сравнению с контрольными группами наблюдалось в течение всего срока

исследования. Интоксикация гидроксиламином также сопровождалась стойкой метгемоглобинемией, при этом уровень метгемоглобина был выше по сравнению с контролем и составлял 23%. Гидрохинон и дапсон не вызывали у животных достоверного повышения содержания метгемоглобина. У контрольной группы животных (введение 0,9% раствора хлорида натрия) также достоверное изменение содержания метгемоглобина не наблюдалось по сравнению с интактными животными. Механизм различной выраженности и динамики метгемоглобинообразования, по-видимому, связан с особенностями исследуемых веществ. Так, действие нитрит натрия – прямого метгемоглобинообразователя связано с его способностью непосредственно окислять Fe^{+2} в Fe^{+3} . При отравлении нитробензолом к метгемоглобинемии могут приводить соединения, образующиеся в результате его метаболизма [2].

Оценку гемолитического действия исследуемых веществ проводили по показателям количества эритроцитов и общего гемоглобина в крови. Как известно, нитрит натрия относится к быстродействующим метгемоглобинообразователям. В нашем исследовании отсутствовали достоверные различия между количеством эритроцитов у животных данной группы и у животных контрольной группы, получившей 0,9% раствор хлорида натрия. Но, несмотря на это при отравлении лабораторных животных в дозе $0,8LD_{50}$ нитритом натрия отмечалось незначительное снижение количества эритроцитов на 12,2% через 3 ч после инъекции. В литературных источниках представлены противоречивые данные о динамике эритроцитов в периферической крови при интоксикации нитритом натрия. Причинами такой разнонаправленной динамики содержания эритроцитов при отравлении $NaNO_2$ могут быть одновременное протекание различных процессов, связанных в том числе и с метгемоглобинообразованием [5]. Но и нельзя исключать возможный выброс в периферическую кровь дополнительного количества эритроцитов из «депо» в ответ на развивающуюся гемическую и циркуляторную гипоксии. Содержание общего гемоглобина у животных после введения нитрита натрия существенно не отличалось от крыс контрольных групп [3].

При остром отравлении животных фенилгидразином уже на первые сутки интоксикации было выявлено снижение ($p < 0,01$) количества эритроцитов, а максимальное падение уровня красных клеток крови на 52,8% отмечалось на третьи сутки, и даже через неделю их количество оставалось достоверно ($p < 0,05$) низким.

Такая же наблюдалась динамика показателей концентрации общего гемоглобина, который оставался ниже контроля в течение 7 суток.

Содержание эритроцитов у крыс, отравленных нитробензолом, снижалось ($p < 0,01$) лишь на третьи сутки и сохранялось весь период исследования. В эти же сроки отмечалось и снижение уровня гемоглобина. Идентичная динамика количества эритроцитов была выявлена при отравлении анилином.

При отравлении гидроксиламином также наблюдалось быстрое и достоверное снижение количества эритроцитов через 3 ч после введения токсиканта. Максимальное падение уровня красных клеток наблюдалось на 3-и сутки исследования.

Гидрохинон и дапсон при введении в дозах $0,8LD_{50}$ не вызывали достоверных изменений содержания эритроцитов у экспериментальных животных.

Процессы образования и разрушения эритроцитов в организме находятся в состоянии динамического равновесия, обеспечивающегося комплексом сложных физиологических механизмов, регулирующих интенсивность кроветворения и разрушения форменных элементов крови и их распределение в сосудистом русле. Ряд авторов [3,4] полагает, что метгемоглобинообразующие соединения, превращая гемоглобин в его патологический дериват, вызывают одновременно и гемолиз эритроцитов. Выраженность гемолитических свойств метгемоглобинообразователей существенно различается. Проведенное нами исследование гемолитической активности метгемоглобинообразователей не позволяет дать однозначный ответ о прямой связи между этими процессами.

Но также можно заметить, что данные исследования показывают, что лидирующим диагностическим критерием гемолиза при острых отравлениях метгемоглобинообразователями является концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитах, который в последующем может использоваться как маркер надвигающегося гемолиза. Использование этого критерия позволит повысить эффективность оказания медицинской помощи пострадавшим от воздействия метгемоглобинообразователей при чрезвычайных ситуациях химической этиологии.

Литература

1. Куценко, С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 720 с.
2. Курляндский, Б.А. Общая токсикология / Б.А. Курляндский, В.А. Филов. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.

3. Шперлинг, И.А. Патология эритроцита при экзогенной интоксикации / И.А. Шперлинг [и др.]. – Томск: Изд-во Том. ун-та., 2006. – 122 с.
4. Donnelly, G.B. Metgemoglobinaemia / G.B. Donnelly, D. Randlett // *Clinical toxicology*. – 2000. – Vol. 343, № 5. – P. 337.
5. Guay, J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: a summary of 242 episodes / J. Guay // *Anest. Analg.* – 2009. – Vol. 108, № 3. – P. 837 – 845.