

© Коллектив авторов, 2025
УДК 616.153.963.43
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20063>
ISSN – 2073-8137

Метгемоглобинемия: малоизвестные аспекты редкой патологии

А. В. Будневский¹, Е. С. Овсянников¹, Р. Е. Токмачев^{1, 2},
Е. С. Дробышева¹, В. Р. Дробышева¹, М. А. Рогаткина¹

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко,
Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины,
Воронеж, Российская Федерация

Methemoglobinemia: lesser-known aspects of a rare pathology

Budnevsky A. V.¹, Ovsyannikov E. S.¹, Tokmachev R. E.^{1, 2},
Drobysheva E. S.¹, Drobysheva V. R.¹, Rogatkina M. A.¹

¹ Burdenko Voronezh State Medical University, Russian Federation

² Experimental Biology and Medicine Research Institute, Voronezh, Russian Federation

В последние десятилетия возрос интерес к проблеме метгемоглобинемии (МГ) как состоянию, запускающему и поддерживающему процессы системного воспаления при хронических неинфекционных заболеваниях, ассоциированных с развитием окислительного стресса. В обзоре обобщены имеющиеся на сегодняшний день данные литературы по вопросам этиологии, патогенеза МГ. Подробно описаны группы причин, рассмотрены возможности и ограничения современных лабораторных и инструментальных методов диагностики и подходов к лечению.

Ключевые слова: метгемоглобин, метгемоглобинемия, одышка, цианоз, пульсоксиметрия

In recent decades, there has been an increased interest in the problem of methemoglobinemia (MH) as a condition that initiates and sustains systemic inflammation processes in chronic non-infectious diseases associated with the development of oxidative stress. This review summarizes the available data in the literature regarding the etiology and pathogenesis of MH. It provides a detailed description of the categories of causes, examines the possibilities and limitations of modern laboratory and instrumental diagnostic methods, as well as approaches to treatment.

Keywords: methemoglobin, methemoglobinemia, shortness of breath, cyanosis, pulse oximetry

Для цитирования: Будневский А. В., Овсянников Е. С., Токмачев Р. Е., Дробышева Е. С., Дробышева В. Р., Рогаткина М. А. Метгемоглобинемия: малоизвестные аспекты редкой патологии. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2025;20(3):293-298. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20063>

For citation: Budnevsky A. V., Ovsyannikov E. S., Tokmachev R. E., Drobysheva E. S., Drobysheva V. R., Rogatkina M. A. Methemoglobinemia: lesser-known aspects of a rare pathology. *Medical News of North Caucasus*. 2025;20(3):293-298. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20063> (In Russ.)

Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
МГ – метгемоглобинемия
МС – метиленовый синий
НАДН – никотинамидадениндинуклеотидгидрогеназа
НАДН-МР – никотинамидадениндинуклеотидгидрогеназы-метгемоглобинредуктаза
НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
НАДФН-МР – никотинамидадениндинуклеотид фосфат-восстанавливающий-метгемоглобинредуктаза

Fe²⁺ – восстановленное двухвалентное железо
Fe³⁺ – окисленное трехвалентное железо
Hb – гемоглобин
HbM – гемоглобин М
IgG – иммуноглобулин G
MetHb – метгемоглобин
NGS – технологии секвенирования нового поколения
SaO₂ – истинная сатурация
SpO₂ – сатурация

Метгемоглобинемия (МГ) – гетерогенная группа заболеваний, обусловленных экзо- и эндогенными факторами, при которых содержание метгемоглобина (MetHb) в крови превышает 2,0 %. Повышенный уровень MetHb приводит к функциональной анемии [1]. Молекула Hb структурно и функционально изменяется, тем самым вызывает тканевую гипоксию и метаболический ацидоз. Острая МГ ассоциирована с воздействием токсических веществ – метгемоглобинообразователей. Степень тяжести клинических проявлений и развитие осложнений при острой МГ прямо пропорциональны уровню MetHb в крови [2, 3]. Хро-

ническая МГ может протекать бессимптомно, тем не менее гипоксия, эндотелиальная дисфункция и усиление окислительного стресса негативно влияют на течение и прогноз острых и хронических заболеваний, сопровождающихся гипоксией, в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, травм и анемии [4].

В недавних исследованиях было показано, что эндотелиальные клетки являются непосредственными мишенями для свободного Hb или его окислительных производных, включая MetHb. Активация этих клеток путем стимуляции интерлейкина-6, интерлейкина-8, Е-селектина способствует высвобождению цитокинов

и экспрессии молекул адгезии, тем самым усиливая воспалительную реакцию. Дополнительно из-за опосредованного MetHb окисления липопротеинов низкой плотности ускоряется развитие атеросклероза [5].

Эффекты внеклеточного Hb и гема подробно изучались на протяжении последнего десятилетия. В недавнем исследовании было показано, что MetHb может изменять антигенсвязывающие характеристики иммуноглобулинов человека. Исследователями подчеркивается роль окисленного Hb в усилении полиреактивности и аутоиммунной реакции иммуноглобулина G (IgG) за счет прямого переноса и связывания гема с вариабельной областью IgG [6].

Регуляция образования метгемоглобина в эритроцитах

Окислительно-восстановительные процессы в организме происходят постоянно, и небольшое количество железа окисляется до трехвалентного (Fe^{3+}) состояния во время газообмена. Уровень MetHb обычно не превышает 2 % благодаря действию фермента никотинамидадениндинуклеотидгидрогеназы-метгемоглобинредуктазы (НАДН-МР). В русскоязычных и зарубежных литературных источниках встречаются другие названия данного фермента – НАДН-диафораза, диафораза I, НАДН-цитохром-b5-редуктаза [7].

НАДН-МР содержит флавинадениндинуклеотид, ответственный за перенос электронов от никотинамидадениндинуклеотидгидрогеназы (НАДН) к цитохрому-b5. Эритроцитарный НАДН-МР отвечает за 95 % прямого превращения MetHb в Hb. Альтернативный путь восстановления MetHb – функция никотинамидадениндинуклеотид фосфат-восстанавливающий-метгемоглобинредуктазы (НАДФН-МР). НАДФН-МР использует в качестве восстановителя никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный (НАДФН), который образуется в результате действия глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) в пентозофосфатном пути окисления глюкозы. В нормальных физиологических условиях НАДФН-МР вносит очень небольшой вклад в восстановление MetHb – всего 5 % от общего пути восстановления. Но при окислительном стрессе функция этого альтернативного пути может быть усилена за счет присутствия экзогенных доноров электронов. Активация пути восстановления, опосредованного НАДФН-МР, вероятно, происходит в результате угнетения системы НАДН-МР при высоких концентрациях MetHb или введении экзогенных окислителей. Кроме того, при участии вспомогательных механизмов, таких как прямое химическое восстановление эндогенными антиоксидантами (аскорбиновая кислота, рибофлавин, глутатион и другие сульфгидрильные соединения), эритроциты способны восстанавливать окисленные молекулы и свободные радикалы, препятствуя образованию MetHb. Эти механизмы также функционируют при недостаточной активности систем ферментов НАДН и НАДФН [7, 8].

Врожденные и приобретенные метгемоглобинемии

Врожденные формы, обусловленные аутосомно-рецессивным типом наследования – энзимопенические, связаны с дефицитом фермента НАДН-МР. Фермент НАДН-МР кодируется геном CYP5R3, расположенным на 22-й хромосоме в локусе 22q13-qter [9].

Ген CYP5R3 имеет два промотора и обеспечивает синтез двух изоформ фермента НАДН-МР: растворимой, присутствующей в эритроцитах, и мембраносвязанной, локализованной в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях, пероксисомах и плазматических мембранах соматических клеток. На сегодняшний день в мире описано более 50 мутаций, приводящих к дефициту НАДН-МР [9–11]. Энзимопеническая форма МГ

проявляется в виде двух клинических типов. МГ I типа сопровождается стойким цианозом кожных покровов и слизистых, проявляющимся сразу после рождения и сохраняющимся в течение всей жизни. Окраска кожных покровов варьирует от серо-землистой до темно-фиолетовой. Особенностью таких больных является кровь темно-коричневого цвета в результате избыточного образования MetHb. Течение болезни, как правило, доброкачественное. Клинические проявления зависят от уровня MetHb и легко купируются введением метиленового синего (МС) или аскорбиновой кислоты и рибофлавина. Реже встречающаяся МГ II типа, связанная с генерализованным дефицитом НАДН-МР, проявляется цианозом с первых дней жизни, тяжелыми неврологическими симптомами, задержкой психомоторного развития, микроцефалией. Летальность при данном типе МГ крайне высока, большинство пациентов погибают в первые десять лет жизни [12].

К аутосомно-доминантным типам наследования относят МГ, обусловленные мутациями в генах, кодирующих глобиновые белки. Изменение структуры Hb и более легкое окисление железа до трехвалентного описано как метгемоглобиноз M. В результате мутации происходит замена проксимальных или дистальных гистидинов на тирозин или валина на глицин в альфа- или бета-цепях Hb. Остаток тирозина образует очень прочный комплекс с частью гема, способствуя стабилизации железа в Fe^{3+} состоянии. Пять типов гемоглобина M (HbM), обозначенных географическими названиями, включают два варианта альфа-цепи (HbM Iwait и HbM Boston) и три варианта бета-цепи (HbM Hyde Park, HbM Saskatoon и HbM Milwaukee-1) [13–15].

Все врожденные формы МГ встречаются довольно редко. Гомозиготная форма метгемоглобиноза M несовместима с жизнью. При гетерозиготных формах симптомы появляются после исчезновения фетального Hb. Если поражена альфа-цепь, симптомы появляются с рождения. Уровни MetHb составляют от 12 % до 25 %, что характеризуется малосимптомным течением и проявляется лишь синеватым оттенком кожи у представителей одной семьи [16, 17]. Высокая частота врожденной энзимопенической МГ была зарегистрирована среди коренных американцев, населяющих территорию штата Аляска, и жителей некоторых регионов Японии. В России, а именно в Якутии, частота врожденной МГ I типа среди коренного населения составляет 1 случай на 5677 человек [18].

Приобретенная МГ возникает в результате повышенного образования MetHb со скоростью, превышающей способность ферментативных и неферментативных путей восстанавливать окисленный Hb. Острая (токсическая) форма приобретенной МГ встречается гораздо чаще, чем врожденные, хотя и она является редким состоянием. В большинстве случаев эта форма возникает из-за воздействия химических веществ или при использовании лекарственных препаратов. Приобретенная МГ может быть вызвана действием прямых окислителей (например, бензокаина и прилокаина), косвенным окислением (нитратами) или метаболической активацией (например, анилина и дапсона). МГ в результате применения анестетиков, производных кокаина (бензокаин, лидокаин, тетракаин и др.) подробно описана [19–22].

Систематический обзор случаев МГ, вызванной местными анестетиками, показал, что в 60 % причиной являлся бензокаин, в то же время при использовании бензокаина частота возникновения МГ составляет 0,067 % [23]. Дапсон, противолепрозный препарат группы сульфонов, уменьшает синтез фолиевой кислоты путем ингибирования фермента дигидроптеротсинтазы. Его токсичность связана с

окисляющими метаболитами (моногидроксиламин дапсона), образующимися в результате метаболизма в печени. В ряде исследований подчеркивается роль сопутствующих заболеваний при МГ, вызванной дапсоном. Так, при дефиците Г6ФДГ использование дапсона приводило к повышению уровня MetHb и развитию гемолитической анемии [24, 25].

В роли окислителей могут выступать бытовые и экологические токсины, сельскохозяйственные удобрения на основе нитритов. Некоторые растения, богатые нитритами (например, *Acalypha indica*), используемые для фитотерапии, приводят к МГ у пациентов с дефицитом Г6ФДГ [20, 26].

Клиническая картина и диагностика метгемоглобинемии

МГ следует заподозрить при необъяснимых случаях одышки, цианоза и гипоксемии, не поддающихся коррекции кислородом, особенно в тех случаях, когда есть анамнестические данные воздействия окислительного агента. Тяжесть клинических проявлений зависит от процентного содержания MetHb, скорости накопления, способности ферментативных систем его восстанавливать и от сопутствующих заболеваний. Продолжительность и интенсивность воздействия окислителя также влияют на тяжесть течения МГ [19]. Токсическое действие MetHb наступает в течение 20–60 минут после воздействия окислителя. Существует прямая корреляция между уровнем MetHb и симптомами. При концентрации 10–15 % могут отмечаться одышка при физической нагрузке, усталость, цианоз. Появление общей слабости, головной боли, головокружения и тошноты отмечается при 20–30 %. При концентрации MetHb от 30 % до 50 % наблюдаются одышка в покое, тахикардия, аритмия, судороги. Дальнейшее увеличение концентрации MetHb приводит к сосудистому коллапсу, при отсутствии лечения может наступить летальный исход [27, 28].

Концентрация MetHb выражается в процентах от общего количества Hb крови. Это является лучшим показателем тяжести состояния, чем расчет общего его количества, так как при оценке количества могут быть неточности в трактовке результатов. Например, концентрация MetHb 15 г/л может составлять 10 % от общего количества Hb у пациента с исходным Hb 150 г/л, тогда как наличие такой же концентрации MetHb (15 г/л) у пациента с анемией и исходным уровнем Hb 80 г/л будет составлять 18,75 %. Таким образом, в первом случае, при уровне «функционального» Hb 135 г/л, клинические проявления будут минимальны или отсутствовать, а во втором, при его концентрации 65 г/л, могут наблюдаться тяжелые симптомы. Это связано со снижением способности «функционального» Hb высвобождать кислород в присутствии MetHb. Не только анемия, но и другие хронические заболевания, сопровождающиеся нарушением способности эритроцитов переносить кислород, усугубляют симптомы МГ [27].

Традиционный показатель пульсоксиметрии – сатурацию крови (SpO_2) не рекомендуется использовать для определения степени её насыщения кислородом при МГ из-за феномена «рефрактерной гипоксемии». Этот феномен возникает в связи с тем, что пульсоксиметрические датчики используют два диапазона длин волн – 660 и 940 нм. Соотношение этих показателей позволяет определить различие между оксигемоглобином и дезоксигемоглобином, а значение SpO_2 , выраженное в процентах, указывает на количество оксигенированного Hb в крови. MetHb характеризуется высокой степенью поглощения на обеих длинах волн, что приводит к помехам и вызывает неточные показания сатурации. Например, если

уровень MetHb превышает 30 %, коэффициент поглощения света становится равным 1,0. Это означает, что значение SpO_2 в таком случае будет равно 85 %. При высоком уровне MetHb большинство пульсоксиметров выдают фиксированное значение независимо от фактического уровня оксигенации крови [29].

Еще одним методом исследования является расчет истинной сатурации (SaO_2) с использованием анализатора газов крови. Однако в этом случае также возникают погрешности, из-за того что весь Hb принимается за оксигемоглобин и дезоксигемоглобин, и результат получается ложно нормальным. Существует дополнительный диагностический признак, известный как «разница насыщения», который представляет собой разницу между заниженным показателем SpO_2 и ложно нормальным SaO_2 . Диагностический критерий неспецифичен, так как указывает на наличие любых аномальных форм Hb, таких как карбоксигемоглобин, MetHb и сульфогемоглобин [19, 30].

Кроме того, для диагностики МГ используют метод СО-пульсоксиметрии, предназначенный для дополнительного неинвазивного мониторинга фракционного содержания карбоксигемоглобина и MetHb в крови и основанный на излучении четырех различных длин волн света. Однако данный метод также имеет свои недостатки и погрешности в измерениях при использовании различных образцов СО-пульсоксиметров. Так, еще в 2011 году было показано, что определение MetHb усовершенствованным прибором Rainbow достаточно точно в диапазоне насыщения кислородом от 74 % до 100 % и в диапазоне MetHb от 0 % до 14 %. Позднее, в 2015 и 2024 годах были получены подобные результаты [31, 32]. Таким образом, самым надежным методом определения концентрации MetHb является измерение его содержания в цельной крови.

Ключевыми тестами в дифференциальной диагностике МГ являются измерение активности фермента НАДН-МР и генотипирование. Активность НАДН-МР лучше всего измерять с использованием феррицианида в качестве рецептора, оценивая скорость окисления НАДН. При врожденном дефиците НАДН-МР остаточная активность фермента обычно составляет менее 20 % от нормы. Секвенирование ДНК гена *CYB5R3* позволяет охарактеризовать дефект и подтвердить диагноз. Электрофорез Hb в щелочном геле позволяет определить процентное содержание основных изоформ Hb и провести скрининг гемоглобинопатий. Для определения типа HbM обычно проводится целевое секвенирование генов альфа- и бета-глобина, как технически более простая, широкодоступная и специфичная диагностическая процедура. В базе данных HbVar (<https://globin.bx.psu.edu/hbvar/>) сообщается о вариантах HbM [19, 33]. Появление технологий секвенирования нового поколения (NGS) позволяет проводить дифференциальную диагностику МГ и изучать генетические основы редких гемоглобинопатий [34].

Лечение метгемоглобинемии

Терапевтические подходы зависят от тяжести клинических проявлений, причин и вариантов МГ – наследственные или приобретенные. В легких случаях приобретенной МГ устранение этиологического фактора, адекватная оксигенация оказываются достаточными для снижения уровня MetHb. В тяжелых случаях острой МГ лечебная тактика заключается в применении специфических антидотов – МС и аскорбиновой кислоты, способствующих восстановлению MetHb. При необходимости прибегают к оксигенотерапии. В крайне тяжелых случаях проводится переливание эритроцитарной массы. При легкой хронической МГ, протекающей бессимптомно, специфическая терапия не осуществляется [19].

МС является основным средством для снижения уровня MetHb. В недавних исследованиях было показано, что введение 1 % раствора МС в дозе 1–2 мг/кг не только уменьшает симптомы МГ, но и значительно повышает потребление кислорода эритроцитами, что является отражением активации образования НАДФН и метаболизма глюкозы через пентозофосфатный путь. МС взаимодействует с НАДФН, превращается в лейкометилановый синий, что приводит к ферментативному восстановлению MetHb [35]. Показанием для начала терапии МС считается уровень MetHb 30 % для бессимптомных и 20 % для симптоматических пациентов. При сопутствующей анемии, сердечно-сосудистых заболеваниях, болезнях органов дыхания специфическая терапия назначается при более низких значениях MetHb.

В среднетяжелых случаях острой МГ терапию антидотами рекомендуется начинать с парентерального введения аскорбиновой кислоты из расчета 200–300 мг/кг/сутки. Несмотря на то, что ее эффект развивается медленно и требует большего времени для достижения видимых результатов, аскорбиновая кислота играет важную роль в лечении МГ. Эта линия терапии применима для лиц с врожденным дефицитом Г6ФДГ, у которых терапия МС может быть неэффективной или приводить к быстрому развитию гемолиза и ухудшению общего состояния [36, 37].

Лечение МГ при наследственных формах зависит от типа наследования. Так, при метгемоглобинозе М лечение не требуется. Косметический дефект (изменение цвета кожных покровов) не купируется известными средствами. Качество и продолжительность жизни пациентов не страдает. Лечение энзимопенических форм направлено на восстановление MetHb, купирование цианоза и осуществляется двумя группами препаратов – непосредственно химически восстанавливающими MetHb (аскорбиновая кислота) и активирующими ферментативные восстановительные системы эритроцита (МС), проводится пожизненно [38]. В отечественной и зарубежной литературе описаны альтернативные методы лечения острой МГ. Применение рибофлавина приводило к восстановлению MetHb через флавиноксидазу в эритроцитах человека. Циметидин и кетоко-

назол показали хороший эффект при развитии острой МГ, вызванной дапсоном [7, 35]. Описано успешное применение гипербарической оксигенации не только как сопровождение медикаментозного лечения, но и в качестве монотерапии МГ [39].

В литературе описаны экспериментальные методы борьбы с МГ. При МГ вследствие применения гидроксилана введение аскорбата и дигидролипоевой кислоты приводило к значительному улучшению процесса восстановления MetHb. Использование окисленной альфа-липоевой кислоты способствовало снижению уровня MetHb при МГ, вызванной моноацетилдапсоном и гидроксиланом. Данные относительно эффективности N-ацетилцистеина как восстанавливающего агента при МГ неоднозначны. На экспериментальных моделях отмечались положительные результаты его использования, в то время как клиническое исследование не выявило статистически значимых различий относительно исходных концентраций Hb или MetHb [40].

Закключение. В отечественной и зарубежной литературе описаны процессы регуляции и поддержания физиологического уровня MetHb, механизмы развития токсической МГ, изучены молекулярные и генетические причины наследственных форм, определены цели лечения, широко обсуждаются терапевтические подходы. Тем не менее экспериментальные и клинические исследования, касающиеся вклада MetHb в развитие и прогрессирование процессов системного воспаления, немногочисленны, некоторые данные ограничены небольшими наблюдениями или клиническими примерами. Проведенный анализ литературы показывает, что МГ в определенной степени связана с окислительным стрессом и прогрессированием хронических неинфекционных заболеваний и вызывает интерес медицинского сообщества к изучению данной проблемы. Дальнейшие исследования позволят получить дополнительную информацию для определения риска неблагоприятного течения и прогнозирования исходов у таких пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Сергунова В. А., Манченко Е. А., Гудкова О. Е. Гемоглобин: модификации, кристаллизация, полимеризация (обзор). *Общая реаниматология*. 2016;12(6):49–63. [Sergunova V. A., Manchenko E. A., Gudkova O. Ye. Hemoglobin: modification, crystallization, polymerization (review). *Obshchaya reanimatologiya*. – *General Reanimatology*. 2016;12(6):49–63. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-6-49-63>
2. Hickey T. B. M., MacNeil J. A., Hansmeyer C., Pickup M. J. Fatal methemoglobinemia: A case series highlighting a new trend in intentional sodium nitrite or sodium nitrate ingestion as a method of suicide. *Forensic Science International*. 2021;326:110907. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2021.110907>
3. Eliseu A., Palma C., Agudo M., Rodrigues M., Santos F. The serious impact of comorbidities on methemoglobinemia: a case report. *Cureus*. 2023;15(1):e33923. <https://doi.org/10.7759/cureus.33923>
4. Desrosiers N. A., Chow B. L. C. Impact of methemoglobin on carboxyhemoglobin saturation measurement in fatal sodium nitrate and sodium nitrite cases. *Journal of Anal Toxicology*. 2023;47(8):750–752. <https://doi.org/10.1093/jat/bkad067>
5. Liu X., Spolarics Z. Methemoglobin is a potent activator of endothelial cells by stimulating IL-6 and IL-8 production and E-selectin membrane expression. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2003;285:C1036–C1046. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00164.2003>
6. Planchais C., Noe R., Gilbert M., Lecerf M., Kaveri S. V. [et al.]. Oxidized hemoglobin triggers polyreactivity and autoreactivity of human IgG via transfer of heme. *Communications Biology*. 2023;6(1):168. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04535-5>
7. Chikezie P. C., Ekechukwu C. U. Acute patho-toxicological indicators of methaemoglobinemia. *Journal of Acute Disease*. 2016;5(3):179–184. <https://doi.org/10.1016/j.joad.2016.03.001>
8. Ivek I., Knotek T., Ivicic T., Rubinic B., Bajlo P. [et al.]. Methemoglobinemia – a case report and literature review. *Acta Clinica Croatica*. 2022;61(Suppl 1):93–98. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.16>
9. Kedar P. S., Gupta V., Warang P., Chiddarwar A., Madkaikar M. Novel mutation (R192C) in CYB5R3 gene causing NADH-cytochrome b5 reductase deficiency in eight Indian patients associated with autosomal recessive congenital methemoglobinemia type-I. *Hematology*. 2018;23(8):567–573. <https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1444920>
10. Al-Abdulmalek A., Al-Sulaiman R., Abu-Tineh M., Yassin M. A. Congenital methemoglobinemia: first confirmed case in the arab population with a novel variant in the CYB5R gene in the State of Qatar: a case report. *Journal of Blood Medicine*. 2023;14:247–251. <https://doi.org/10.2147/JBM.S395865>
11. He K. Y., Yu H. P., Zou J., Chen X., Chen L. [et al.]. A novel stoploss mutation CYB5R3 c.906A>G(p.*302Trpext*42) involved in the pathogenesis of hereditary methemoglobinemia. *Clinica Chimica Acta*. 2025;564:119930. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119930>
12. Ullah A., Shah A. A., Syed F., Mahmood A., Ur Rehman H. [et al.]. Molecular dynamic simulation analysis of a novel missense variant in CYB5R3 gene in patients with methemoglobinemia. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):379. <https://doi.org/10.3390/medicina59020379>
13. Thom C. S., Dickson C. F., Gell D. A., Weiss M. J. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold*

- Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013;3(3):a011858. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011858>
14. Dixit V. A., Blumberger J., Vyas S. K. Methemoglobin formation in mutant hemoglobin α chains: electron transfer parameters and rates. *Biophysical Journal*. 2021;120(17):3807-3819. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.07.007>
 15. Rangan A., Savedra M. E., Dergam-Larson C., Swanson K. C., Szuberski J. [et al.]. Interpreting sulfhemoglobin and methemoglobin in patients with cyanosis: An overview of patients with M-hemoglobin variants. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021;43(4):837-844. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13581>
 16. Долгополов И. С., Рыков М. Ю., Рябцев А. А., Кольцова С. Ю. Врожденная метгемоглобинемия, вызванная аномальным гемоглобином М, у новорожденного с цианозом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2023;68(2):81-85. [Dolgoplov I. S., Rykov M. Yu., Ryabtsev A. A., Koltsova S. Yu. Congenital methemoglobinemia and abnormal hemoglobin M variant in a newborn with cyanosis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*. – *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2023;68(2):81-85. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-2-81-85>
 17. Ri H., Park Y., Jeon Y. Anesthetic experience: congenital methemoglobinemia due to hemoglobin M. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*. 2021;21(5):471-474. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2021.21.5.471>
 18. Burtseva T. E., Ammosova T. N., Protopopova N. N., Yakovleva S. Y., Slobodchikova M. P. Enzymopenic congenital methemoglobinemia in children of the republic of Sakha (Yakutia). *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2017;39(1):42-45. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000705>
 19. Iolascon A., Bianchi P., Andolfo I., Russo R., Barcellini W. [et al.]. SWG of red cell and iron of EHA and EuroBloodNet. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia. *American Journal of Hematology*. 2021;96(12):1666-1678. <https://doi.org/10.1002/ajh.26340>
 20. Mohammed Muthanikkatt A., Najeebuddin M., Muthu S., Mohanan A., Balassoundaram V. [et al.]. Deadly shades of green: a cautionary tale of an organic biopesticide poisoning. *Toxicology Reports*. 2024;13:101750. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2024.101750>
 21. Alanazi M. Q. Drugs may be induced methemoglobinemia. *Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases*. 2017;6:270. <https://doi.org/10.4172/2329-8790.1000270>
 22. Riaz S., Kudaravalli P., Saleem S. A., Heisig D. Methemoglobinemia: a life-threatening complication of topical pharyngeal anesthetics. *Cureus*. 2020;12(4):e7900. <https://doi.org/10.7759/cureus.7900>
 23. Shibuya M., Hojo T., Hase Y., Kimura Y., Fujisawa T. Methemoglobinemia caused by a low dose of prilocaine during general anesthesia. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*. 2021;21(4):357-361. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2021.21.4.357>
 24. Rehman A., Shehadeh M., Khirfan D., Jones A. Severe acute haemolytic anaemia associated with severe methaemoglobinemia in a G6PD-deficient man. *BMJ Case Reports*. 2018;2018:bcr2017223369. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223369>
 25. Lewis J. S., Jacobs Z. G. Subtle case of dapsone-induced methaemoglobinemia. *BMJ Case Reports*. 2020;13(8):e235403. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235403>
 26. Pradoo A., Sriapha C., Trakulsrichai S., Tongpoo A., Kheiwawsawang M. [et al.]. Clinical characteristics of acalypha indica poisoning. *International Journal of General Medicine*. 2020;13:539-545. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S263199>
 27. David S. R., Sawal N. S., Hamzah M. N. S. B., Rajabala R. The blood blues: a review on methemoglobinemia. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2018;9(1):1-5. https://doi.org/10.4103/jpp.JPP_79_17
 28. Nappe T. M., Pacelli A. M., Katz K. An atypical case of methemoglobinemia due to self-administered benzocaine. *Case Reports in Emergency Medicine*. 2015;2015:670979. <https://doi.org/10.1155/2015/670979>
 29. Гаранин А. А., Дьячков В. А., Рубаненко А. О., Репринцева О. А., Дупляков Д. В. Методы пульсоксиметрии: возможности и ограничения. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3S):5467. [Gararin A. A., Dyachkov V. A., Rubanenko A. O., Reprintseva O. A., Duplyakov D. V. Pulse oximetry methods: opportunities and limitations. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. – *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3S):5467. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5467>
 30. Sun Q., Yue J., Liang P. Killer hiding under normal oxygen saturation: a case report about methemoglobinemia. *Translational Pediatrics*. 2022;11(6):1058-1062. <https://doi.org/10.21037/tp-21-588>
 31. Hiscock R., Kumar D., Simmons S. W. Systematic review and meta-analysis of method comparison studies of Masimo pulse co-oximeters (Radical-7™ or Pronto-7™) and HemoCue® absorption spectrometers (B-Hemoglobin or 201+) with laboratory haemoglobin estimation. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2015;43(3):341-350. <https://doi.org/10.1177/0310057X1504300310>
 32. Koeh A., Mwaniki I., Mutunga J., Mukhanya M., Mwadime E. [et al.]. Diagnostic accuracy of a non-invasive spot-check hemoglobin meter, Masimo Rad-67® pulse CO-Oximeter®, in detection of anemia in antenatal care settings in Kenya. *Frontiers in Global Womens Health*. 2024;5:1427261. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2024.1427261>
 33. Russo R., Marra R., Rosato B. E., Iolascon A., Andolfo I. Genetics and Genomics Approaches for Diagnosis and Research Into Hereditary Anemias. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:613559. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.613559>
 34. Bianchi P., Vercellati C., Fermo E. How will next generation sequencing (NGS) improve the diagnosis of congenital hemolytic anemia? *Annals of Translational Medicine*. 2020;8(6):268. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.151>
 35. Cefalu J. N., Joshi T. V., Spalitta M. J., Kadi C. J., Diaz J. H. [et al.]. Methemoglobinemia in the operating room and intensive care unit: early recognition, pathophysiology, and management. *Advances in Therapy*. 2020;37(5):1714-1723. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01282-5>
 36. Emadi E., Alamdari D. H., Sahebkar A. The potential of leucomethylene blue in methemoglobinemia treatment: a new hope for patients with G6PD? *Current Medicinal Chemistry*. 2025;32(6):1033-1039. <https://doi.org/10.2174/0929867331666230911113159>
 37. Keats K. R., Robinson R., Patel M., Wallace A., Albrecht S. Ascorbic acid for methemoglobinemia treatment: a case report and literature review. *Journal of Pharmacy Practice*. 2024;37(4):1015-1020. <https://doi.org/10.1177/08971900231188834>
 38. Устюгов А. Ю., Казанец Е. Г., Захарова Г. С., Плюсунова С. А., Саделов И. О. Метгемоглобинемия у детей (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение ребенка с гемоглобином М Saskatoon). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2015;14(4):32-36. [Usryugov A. Yu., Kazanets E. G., Zakharova G. S., Plyasunova S. A., Sadelov I. O. Methemoglobinemias in children (Review of literature and a clinical case report of a child with hemoglobin M Saskatoon). *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. – *Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology*. 2015;14(4):32-36. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2015-14-4-32-36>
 39. Cho Y., Park S. W., Han S. K., Kim H. B., Yeom S. R. A case of methemoglobinemia successfully treated with hyperbaric oxygenation monotherapy. *American Journal of Emergency Medicine*. 2017;53(5):685-687. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.04.036>
 40. Espindola K. M. M., Varela E. L. P., de Albuquerque R. F. V., Figueiredo R. A., Dos Santos S. M. [et al.]. Alpha-lipoic acid and its enantiomers prevent methemoglobin formation and DNA damage induced by dapsone hydroxylamine: molecular mechanism and antioxidant action. *International Journal Molecular Sciences*. 2022;24(1):57. <https://doi.org/10.3390/ijms24010057>

Сведения об авторах:

Будневский Андрей Валериевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный изобретатель РФ, заведующий кафедрой факультетской терапии, проректор по научно-инновационной деятельности; тел.: +74732638130; e-mail: budnev@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>

Овсянников Евгений Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии; тел.: +74732638130; e-mail: ovses@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>

Токмачев Роман Евгеньевич, кандидат медицинских наук, директор научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, доцент кафедры; тел.: +74732638130; e-mail: r-tokmachev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6379-4635>

Дробышева Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры; тел.: +74732638130; e-mail: e.drobysheva76@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2132-8374>

Дробышева Валерия Романовна, ординатор; тел.: +74732638130; e-mail: drobyshevavr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6636-6644>

Рогаткина Мария Алексеевна, студентка 6 курса лечебного факультета; тел.: +74732638130; e-mail: marierogatkina@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-1308-3780>

© Н. Ю. Тихомирова, 2025
УДК 616.12-009.72-06:616.61-001
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20064>
ISSN – 2073-8137

Состояние почек при ревматоидном артрите

Н. Ю. Тихомирова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,
Российская Федерация

Kidney condition in rheumatoid arthritis

Tikhomirova N. Yu.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Частота хронических ревматологических заболеваний, в частности ревматоидного артрита, за последнее десятилетие возросла. При ревматоидном артрите, кроме опорно-двигательного аппарата, поражаются внутренние органы (почки, сердце, сосуды). В обзоре выполнен анализ состояния почек при ревматоидном артрите с использованием поисковой системы PubMed, e-library за последние 10 лет. Результаты, полученные в ходе анализа статей, свидетельствуют о высокой распространенности хронической болезни почек среди пациентов с ревматоидным артритом, характеризуют особенности влияния патологии почек на сердечно-сосудистую систему, ранние маркеры повреждения почек. Эти данные могут иметь значение для поиска новых стратегий нефропротективной терапии у пациентов с ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроническая болезнь почек, воспаление, нефропротекция

The incidence of chronic rheumatological diseases (rheumatoid arthritis, in particular) has increased over the past decade. In rheumatoid arthritis, in addition to the musculoskeletal system, internal organs (kidneys, heart, blood vessels) are also affected. The review analyzes the kidney condition in rheumatoid arthritis by conducting a study of published research results using the PubMed search engine, e-library over the past 10 years. The results obtained during the analysis of the articles indicate a high prevalence of chronic kidney disease among patients with rheumatoid arthritis, the peculiarities of the effect of these conditions on diseases of the cardiovascular system, and early markers of kidney damage. These data may be relevant for finding strategies for nephroprotective therapy in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, chronic kidney disease, inflammation, nephroprotection

Для цитирования: Тихомирова Н. Ю. Состояние почек при ревматоидном артрите. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2025;20(3):298-302. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20064>

For citation: Tikhomirova N. Yu. Kidney condition in rheumatoid arthritis. *Medical News of North Caucasus*. 2025;20(3):298-302. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20064> (In Russ.)