

Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга токсической этиологии (клинический случай)

А.А. Кондратов, А.С. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Андрей Александрович Кондратов mrandrewkon@yandex.ru; Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

В течение более 200 лет после своего открытия оксид азота (I) широко используется в медицине как средство для наркоза, в автопроизводстве – как средство, улучшающее характеристики двигателей, в пищевой промышленности – как консервант и, к сожалению, у молодежи – как легкое наркотическое вещество. Несмотря на распространенное мнение об отсутствии вреда от использования «веселящего газа» в рекреационных целях, в литературе и на практике часто встречаются пациенты с различными осложнениями, в том числе неврологическими, вызванными именно употреблением оксида азота (I). Одним из главных механизмов патологического воздействия закиси азота на нервную ткань является инактивация витамина B₁₂. Это было доказано путем изучения физико-химических свойств газа и его влияния на организм лабораторных животных, изменения концентрации определенных веществ в организме человека, а также путем использования цианокобаламина для лечения данных пациентов. В настоящей работе описан клинический случай развития миелополиневропатии, обусловленной токсическим воздействием оксида азота (I).

Ключевые слова: оксид азота (I), «веселящий газ», миелополиневропатия, комбинированная подострая дегенерация спинного мозга, цианокобаламин

Для цитирования: Кондратов А.А., Котов А.С. Подострая комбинированная дегенерация спинного мозга токсической этиологии (клинический случай). Русский журнал детской неврологии 2023;18(4):44–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-44-48>

Subacute combined degeneration of the spinal cord of toxic etiology (clinical case)

A.A. Kondratov, A.S. Kotov

M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Andrey Aleksandrovich Kondratov mrandrewkon@yandex.ru; Aleksey Sergeevich Kotov alex-013@yandex.ru

For more than two hundred years after its discovery, nitric oxide (I) has been widely used in medicine as an anesthetic, in the car industry as an engine performance enhancer, in the food industry as a preservative, and, unfortunately, among young people as a mild narcotic substance. Despite the widespread opinion that there is no harm from the use of “laughing gas” for recreational purposes, in the literature and in practice, there are a lot of cases when patients suffer from various complications, including neurological ones, caused precisely by the use of nitric oxide (I). One of the main mechanisms of the pathological effects of nitrous oxide on the nervous tissue is the inactivation of vitamin B₁₂. This has been proven by studying the physicochemical properties of the gas, the effect on the organisms of laboratory animals, the change in the concentration of certain substances in the human body, and also by the use of cyanocobalamin for the treatment of these patients. This article describes a clinical case of the development of myelopolyneuropathy caused by the toxic effects of nitric oxide (I).

Keywords: nitric oxide (I), “laughing gas”, myelopolyneuropathy, combined subacute degeneration of the spinal cord, cyanocobalamin

For citation: Kondratov A.A., Kotov A.S. Subacute combined degeneration of the spinal cord of toxic etiology (clinical case). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(4):44–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2023-18-4-44-48>

С оксидом азота (I) человечество познакомилось в 1772 г., когда британский химик Джозеф Пристли путем нагревания железных опилок, смоченных азотной кислотой, выделил газ, который назвал «флогистинированный нитрозный воздух». Лишь спустя почти столетие, в 1844 г., американский дантист Хорис Уэллс активно начал использовать закись азота в анестезиологических целях. С тех пор данный газ активно применяется врачами-анестезиологами и стоматологами в своей практике.

Однако, помимо своего анальгетического эффекта, закись азота известна обществу и как психотропное наркотическое вещество. Начиная с конца XVIII в. и по сей день люди разных возрастных групп используют «веселящий газ» с целью вызвать эйфорическое состояние и галлюцинации [6].

Несмотря на бытующее в обществе мнение о безвредности использования оксида азота (I) в рекреационных целях, в медицинской литературе описано множество случаев развития различных осложнений, в том числе неврологических.

Как известно, оксид азота (I) оказывает нейротоксическое действие как напрямую (антагонизм NMDA-и опиоидных рецепторов, ингибирование ферментов, изменение мозгового кровотока), так и опосредованно через витамин B₁₂. Инактивация метилкобаламина происходит за счет окисления иона кобальта, что, в свою очередь, приводит к замедлению многих реакций, в которых B₁₂ является кофактором (превращение гомоцистеина в метионин, 5-MTHF в THF, метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА). Данное дефицитное состояние приводит к периферическим невропатиям (59 %), подострой комбинированной дегенерации спинного мозга (36 %), токсической энцефалопатии (5 %), что в целом проявляется клинической картиной энцефаломиелополиневропатии [2–4].

Наиболее часто интоксикация закисью азота дебютирует с гипестезии дистальных отделов нижних конечностей. В дальнейшем могут присоединяться следующие симптомы:

- сенситивная атаксия (66,7 %);
- двигательные нарушения (58,3 %);
- гипо- и арефлексия (50 %);
- гипотония мышц рук и ног (41,7 %);
- аффективные нарушения (33,3 %);
- гипотрофия мышц голени и стоп (16,7 %);
- симптом Лермитта (16,7 %);
- пирамидные знаки (25 %).

В зависимости от времени возникновения симптомов принято выделять острое начало (до 4 нед), имеющее место в 41,7 % всех случаев, подострое начало (4–8 нед) – 25 % всех случаев, хроническое течение (>8 нед) – 33,3 % всех случаев [1].

Маркером токсического воздействия закиси азота, выявляемым при лабораторных исследованиях, явля-

ется снижение концентрации витамина B₁₂ в крови (<200 пг/мл). Однако данное изменение было отмечено только у 30 % пациентов. Более специфическим и патогномичным отклонением является повышение уровней гомоцистеина (>15 мкмоль/л) и метилмалоновой кислоты (>0,75 мкмоль/л). Ввиду ограниченной доступности определения концентрации метилмалоновой кислоты в плазме исследование концентрации гомоцистеина предпочтительнее.

Среди инструментальных методов диагностики наиболее информативны стимуляционная электромиография (ЭНМГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). При проведении ЭНМГ чаще всего регистрируются нарушения как моторных, так и сенсорных нервных волокон, преимущественно в нижних конечностях, смешанного аксонального и демиелинизирующего характера.

При проведении МРТ чаще всего выявляются гиперинтенсивные очаги в T2-режиме. Поражения спинного мозга обычно затрагивают >3 сегментов с наиболее частой локализацией в шейном отделе, реже – в грудном отделе спинного мозга. Дисфункция гематоэнцефалического барьера и возникающий вследствие этого выход контрастного вещества в ткани выявляются редко. Есть некоторая взаимосвязь между возрастом пациента и локализацией поражения. Так, у пациентов среднего возраста чаще поражаются шейный и верхнегрудной отделы спинного мозга, тогда как у детей и подростков – шейный и нижнегрудной. На аксиальных срезах МРТ очаги имеют специфическую форму в виде перевернутой буквы V, что отражает преимущественную вовлеченность задних канатиков [5].

Основу терапевтического подхода при интоксикации закисью азота, помимо отказа от злоупотребления этим веществом, составляет витаминотерапия (введение витамина B₁₂). Существует несколько схем терапии цианокобаламином [1]:

- ежедневное введение витамина B₁₂ в дозе 1000 мкг внутримышечно (в/м) в течение 1 нед, далее – 1000 мкг в/м 1 раз в неделю в течение 4 нед, далее – 1000 мкг в/м 1 раз в месяц;
- ежедневное введение витамина B₁₂ в дозе 1000 мкг в/м в течение 1–2 нед с последующим введением этой дозы 1 раз в 1–3 мес;
- еженедельное введение витамина B₁₂ в дозе 1000 мкг в/м на протяжении 4 нед с последующим введением этой дозы 1 раз в месяц;
- введение витамина B₁₂ в дозе 1000 мкг в/м через 1 день в течение до 3 нед или до тех пор, пока не будет отмечено улучшение состояния.

Прогноз восстановления при данном патологическом состоянии индивидуальный и вариабельный, зависит от возраста пациента, объема неврологическо-

го дефицита, коморбидности, а также времени начала специфической терапии.

Клинический случай

У пациентки Г., 23 лет, в середине апреля 2023 г. появились жалобы на онемение стоп. В течение недели ощущение онемения распространилось проксимально на область голени, бедер и туловище до уровня молочных желез, а также на верхние конечности до уровня локтевого сустава. За медицинской помощью не обращалась. 20.04.2023 потеряла возможность самостоятельно ходить вследствие слабости в нижних конечностях. 25.04.2023 госпитализирована в неврологическое отделение для взрослых ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Из анамнеза жизни известно, что пациентка с декабря 2022 г. на нерегулярной основе (1 раз в 3–5–7 дней) употребляла закись азота в ингаляционной форме в рекреационных целях (по пять 10-литровых баллонов в сутки). Перенесенные заболевания: хронический эрозивный гастрит, пограничное расстройство личности (2014 г.), биполярное аффективное расстройство (2021 г.), двусторонний отит и гайморит (март 2023 г.). На момент госпитализации пациентка на постоянной основе принимает флуоксетин 20 мг/сут, ламотриджин 300 мг/сут, алпразолам 2 мг/сут. Со слов пациентки, с 2020 г. по декабрь 2022 г. — ежедневное употребление алкоголя («5 бутылок пива и 2 бутылки водки»); курение с 16 лет. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез: сыпь на комбинированный эстроген-гестагеновый препарат Джес.

На момент осмотра в неврологическом статусе отмечается симметричное снижение мышечной силы в проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей до 4 баллов, в дистальных мышцах до 3 баллов; арефлексия; положительный симптом Лермитта; вследствие отсутствия активных движений в нижних конечностях — невозможность провести и оценить пяточно-коленную пробу и пробу Ромберга.

Чувствительные нарушения представлены гипестезией по проводниковому типу с уровня Th4, отмечены гипестезия верхних конечностей до уровня локтевого сустава (рис. 1), снижение вибрационной чувствительности в верхних конечностях до 7 Гр, в нижних конечностях до 0 Гр.

После госпитализации в неврологическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» пациентке проведена МРТ головного мозга, шейного и грудного отделов спинного мозга с контрастным усилением, по данным которой выявлено протяженное поражение спинного мозга на уровне позвонков C2–C7 по ходу задних и боковых канатиков с визуализацией участка нарушения целостности гематоэнцефалического барьера на уровне сегмента C5–C6 (рис. 2–5).

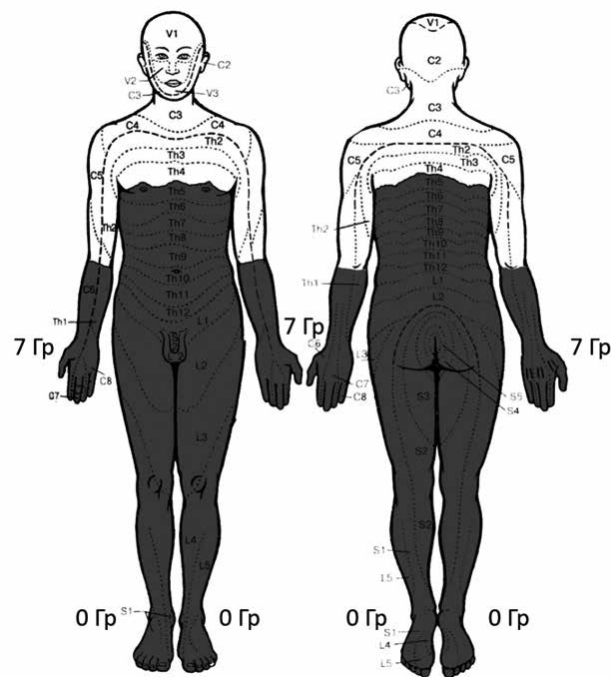


Рис. 1. Схема чувствительности пациентки. Серым цветом отображена гипестезия, цифрами отмечено снижение вибрационной чувствительности

Fig. 1. Scheme of the sensitivity of the patient. Hypoesthesia is displayed in gray color, a decrease in vibration sensitivity is indicated by numbers

Данные лабораторно-инструментальных исследований: клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи — в пределах референсных значений; анализ крови на антитела к вирусу иммунодефицита человека, HBsAg, anti-HCV, антитела к *Treponema pallidum* — отрицательно; общий анализ спинномозговой жидкости, а также полимеразная цепная реакция спинномозговой жидкости на инфекции — без патологии. Уровень витамина B₁₂ в крови — 163 пг/мл (норма — 191–663 пг/мл).

Консультирована и осмотрена офтальмологом — без патологии.

В стационаре пациентке также была проведена стимуляционная ЭНМГ, по результатам которой был выявлен значимый мотосенсорный полинейропатический синдром обеих нижних и верхних конечностей с преимущественным вовлечением дистальных сегментов — демиелинизирующий тип поражения.

За время нахождения пациентки в неврологическом отделении (24.04–03.05.2023) проведено следующее лечение: цианокобаламин 2 мл (400 мкг) в/м ежедневно; пиридоксина гидрохлорид 1 мл (50 мг) в/м через день; тиамина хлорид 1 мл (50 мг) в/м через день; раствор тиоктовой кислоты 600 мг + 250 мл 0,9 % раствора NaCl внутривенно капельно ежедневно.

На фоне проведенной медикаментозной терапии у пациентки отмечалась положительная динамика в виде увеличения силы в проксимальных мышцах верхних и нижних



Рис. 2. T1-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга: участок повышенного накопления контрастного препарата на уровне C4–C5 по ходу задних канатиков

Fig. 2. T1-weighted magnetic resonance images, sagittal section of the cervical spinal cord: area of increased accumulation of the contrast agent at the C4–C5 level along the posterior cords



Рис. 3. T2-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга: очаг от уровня C1–C2 до C6–C7 сегментов по ходу задних канатиков

Fig. 3. T2-weighted magnetic resonance images, sagittal section of the cervical spinal cord: focus from the level of C1–C2 to C6–C7 segments along the posterior cords

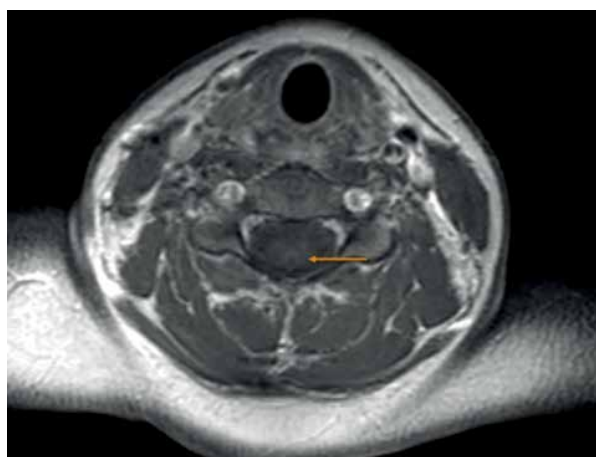


Рис. 4. T1-режим магнитно-резонансной томографии, аксиальный срез шейного отдела спинного мозга: участок повышенного накопления контрастного препарата в области задних канатиков

Fig. 4. T1-weighted magnetic resonance images, axial section of the cervical spinal cord: area of increased accumulation of contrast agent in the region of the posterior cords

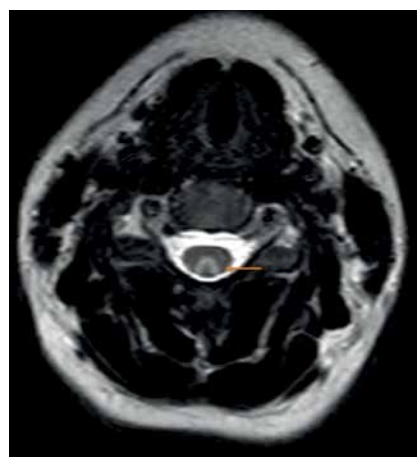


Рис. 5. T2-режим магнитно-резонансной томографии, аксиальный срез шейного отдела спинного мозга: гиперинтенсивный сигнал в виде перевернутой буквы V в области задних канатиков

Fig. 5. T2-weighted magnetic resonance images, axial section of the cervical spinal cord: hyperintense signal in the form of an inverted letter V in the region of the posterior cords

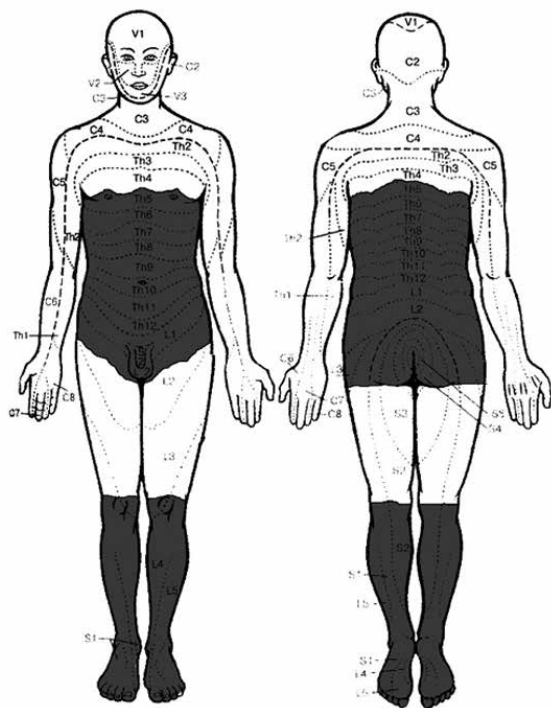


Рис. 6. Схема чувствительности после проведенной медикаментозной терапии

Fig. 6. Scheme of sensitivity after drug therapy

конечностей до 5 баллов, в дистальных мышцах до 4 баллов; восстановление сухожильных рефлексов: с рук — живые, коленные и ахилловы — снижены; удовлетворительное выполнение пяточно-коленной пробы; восстановление чувствительности в верхних конечностях и мозаичное восстановление в нижних конечностях (рис. 6).

Несмотря на наличие Федерального закона «Об ограничении оборота закиси азота в Российской Федерации», применение «веселящего газа» активно практикуется среди молодых людей, что делает эту проблему весьма актуальной. Описание данного клинического случая объясняет и демонстрирует токсическое воздействие «веселящего газа» на нервную систему человека. В связи с этим практикующим врачам необходимо проявлять особую внимательность при обращении пациентов молодого и среднего возраста с клинической картиной сенсомоторной полиневропатии с острым или подострым началом. Тщательно собранный анамнез с установлением факта употребления закиси азота и проведение необходимых лабораторно-инструментальных исследований (МРТ головного и спинного мозга, стимуляционная ЭНМГ, определение концентраций витамина B₁₂, гомоцистеина и, по возможности, метилмалоновой кислоты в крови) обеспечивают верификацию причины данного состояния и своевременное начало специфической терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Супонева Н.А., Гришина Д.А., Грозова Д.А. и др. Неврологические осложнения и патогенетическая терапия при хронической интоксикации закисью азота («веселящий газ») у посетителей ночных клубов. Нервно-мышечные болезни 2020;10(3):49–62.
Suponeva N.A., Grishina D.A., Grozova D.A. Neurological complications and pathogenetic therapy in chronic intoxication with nitrous oxide (“laughing gas”) among visitors to nightclubs. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2020;10(3):49–62. (In Russ.)
2. Li Y., Dong J., Xu R. et al. Clinical epidemiological characteristics of nitrous oxide abusers: A single-center experience in a hospital in China. Brain Behav 2021;11(12):e2416. DOI: 10.1002/brb3.2416
3. McCormick J.P., Sharpe S., Crowley K. et al. Nitrous oxide-induced myeloneuropathy: an emerging public health issue. Ir J Med Sci 2023;192(1):383–8. DOI: 10.1007/s11845-022-02945-8
4. Savage S., Ma D. The neurotoxicity of nitrous oxide: the facts and “putative” mechanisms. Brain Sci 2014;4(1):73–90. DOI: 10.3390/brainsci4010073
5. Xiang Y., Li L., Ma X. et al. Recreational nitrous oxide abuse: Prevalence, neurotoxicity, and treatment. Neurotox Res 2021;39(3):975–85. DOI: 10.1007/s12640-021-00352-y
6. Van Amsterdam J., Nabben T., van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks. Regul Toxicol Pharmacol 2015;73(3): 790–6. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.10.017. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027323001530101X>.

ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Кондратов / A.A. Kondratov: <https://orcid.org/0009-0007-4634-4684>

A.C. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на исследование и публикацию данных.

Compliance with patient rights. The patient signed informed consent for the study and publication of the data.

Статья поступила: 18.05.2023. **Принята к публикации:** 25.05.2023.

Article submitted: 18.05.2023. **Accepted for publication:** 25.05.2023.