

# Хроническая интоксикация «веселящим газом» (закисью азота) – причина $B_{12}$ -дефицитной миелополинеуропатии у лиц молодого возраста

Н.А. Супонева, Д.А. Гришина, Л.А. Легостаева, Е.Г. Мочалова

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Дарья Александровна Гришина DGrishina82@gmail.com

В настоящее время проблема злоупотребления закисью азота («веселящим газом») приобрела актуальность, так как среди лиц молодого возраста выросла популярность данного вида «развлечения». Регулярное даже краткосрочное вдыхание закиси азота повышает вероятность развития дефицита витамина  $B_{12}$  – незаменимого кофактора важных процессов метаболизма. В статье приводятся 2 клинических наблюдения развития неврологических нарушений у молодых людей, злоупотребляющих закисью азота. Рассмотрены трудности диагностики подобных состояний, терапевтическая тактика и прогноз.

**Ключевые слова:** закись азота, «веселящий газ», миелополинеуропатия, фуникулярный миелоз, дефицит витамина  $B_{12}$ , цианокобаламин, гомоцистеин, метилмалоновая кислота

DOI: 10.17 650/2222-8721-2016-6-4-37-45

## Chronic intoxication with “laughing gas” (nitrous oxide) as a cause of $B_{12}$ deficiency myelopolyneuropathy in young adults

N.A. Suponeva, D.A. Grishina, L.A. Legostaeva, E.G. Mochalova

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

The problem of using nitrous oxide (“laughing gas”) is now important because young people often prefer this kind of entertainment. Regular short-term inhalation of nitrous oxide increases the risk of developing vitamin  $B_{12}$  deficiency, which is an essential cofactor of important metabolic processes. This article describes 2 clinical cases of neurological disorders in young adults who had used nitrous oxide. We demonstrate difficulties in the diagnosis, therapeutic tactics and prognosis.

**Key words:** nitrous oxide, “laughing gas”, myelopolyneuropathy, funicular myelosis, vitamin  $B_{12}$  deficiency, cyanocobalamin, homocysteine, methylmalonic acid

### Введение

Общая распространенность клинически значимого дефицита витамина  $B_{12}$  неизвестна, однако риск развития симптомов недостаточности цианокобаламина значительно повышается, прежде всего при нехватке его поступления с пищей (диета, вегетарианство и др.), а также при снижении его всасывания в желудочно-кишечном тракте (хронический атрофический гастрит, воспалительные заболевания кишечника, последствия хирургических операций на желудочно-кишечном тракте и др.). В связи с этим развитие  $B_{12}$ -дефицитного состояния и его последствий у пожилых людей, вегетарианцев, а также лиц, страдающих хроническим алкоголизмом или хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, понятно и ожидаемо. Настороженность в отношении дефицита витамина  $B_{12}$  присутствует и при повышенной потребности в нем в период беременности, при приеме ряда препаратов (оральные контрацептивы, ингибиторы протонной помпы, антагонисты  $H_2$ -рецепторов, метформин, колхицин, холестирамин), а также при наличии генетической

предрасположенности (синдром Имерслунда–Гресбека, ювенильная пернициозная анемия, врожденные нарушения метаболизма кобаламина) [1–4]. В то же время у относительно здоровых молодых людей, не имеющих ограничений в питании, развитие неврологических осложнений, связанных с дефицитом витамина  $B_{12}$ , приводит врача к замешательству. В связи с этим важным является информирование практикующих врачей (терапевтов, неврологов) о такой причине дефицита цианокобаламина, как хроническое злоупотребление закисью азота («веселящим газом») [5–9]. Ниже мы представляем 2 подобных клинических наблюдения.

### Клинический случай 1

**Пациент Т.**, 23 лет, студент, в августе 2014 г. обратился в научно-консультативное отделение НЦН с жалобами на онемение пальцев рук и ног, повышенную чувствительность кожи стоп, неуверенность при ходьбе, ощущение «прострела электрического тока» вдоль позвоночника при наклоне головы. Считал себя больным на протяжении последних 8 мес (с января 2014 г.) с по-

степенным медленным нарастанием вышеуказанных жалоб. Наличие хронических заболеваний и наследственной отягощенности отрицал.

При общем осмотре: гиперстеническое телосложение (масса тела 87 кг, рост 180 см), покраснение кожи в области шеи, акрогипергидроз, более выраженный в ладонях. В соматическом статусе без особенностей.

В неврологическом статусе (катамнез 8 мес): сознание ясное, менингеальных симптомов нет. Пациент ориентирован в пространстве и времени, на вопросы отвечает правильно. Черепные нервы интактны. Дистальный симметричный вялый нижний парез со снижением силы в разгибателях стоп и пальцев до 3 баллов, в сгибателях стоп и пальцев до 4 баллов. В остальных группах мышц сила достаточная. Негрубая гипотрофия мышц голеней и стоп. Сухожильные рефлексы с двуглавых мышц плеч симметрично снижены, остальные не вызываются. Брюшные рефлексы средней живости, симметричные. Патологических рефлексов нет. Симптом Лермитта положительный. Пальценосовая проба с интенцией в конце действия с 2 сторон, коленно-пяточная проба — неуверенно с 2 сторон. В позе Ромберга неустойчив. Болевая гиперестезия с элементами гиперпатии по типу «высоких носков». Нарушение суставно-мышечного чувства в пальцах ног. Вибрационная гипестезия с лодыжек, голеностопных суставов и пальцев стоп. Сенситивная атаксия. Функции тазовых органов не нарушены.

Данные лабораторно-инструментальных обследований:

- в общем анализе крови количество эритроцитов на нижней границе нормы ( $4,12 \times 10^{12}/л$  при норме не ниже  $4,00 \times 10^{12}/л$ ), остальные параметры в пределах нормы;
- биохимический анализ крови без особенностей;
- результаты анализов на сифилис, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатиты В и С отрицательны;
- при электронейромиографии (ЭНМГ) выявлен генерализованный сенсомоторный невралный уровень поражения смешанного, но преимущественно аксонального характера, более выраженный в нижних конечностях; при игольчатой ЭНМГ — умеренно выраженный текущий процесс денервации в дистальных мышцах ног;
- по результатам диагностической транскраниальной магнитной стимуляции при исследовании с *t. abductor hallucis* с 2 сторон обнаружено увеличение латентного времени вызванного моторного ответа при стимуляции на пояснично-крестцовом уровне, а также времени центрального моторного проведения по кортикоспинальному тракту с обеих сторон;
- соматосенсорные вызванные потенциалы с нижних конечностей: признаки нарушения чувствительной афферентации на спинально-стволовом уровне.

Проведенные обследования подтверждали наличие миелополлинейропатии у молодого человека, однако причина неврологических нарушений оставалась неясной. Для ее определения потребовалось уточнение, прежде всего

анамнестических данных. При целенаправленном расспросе было выяснено, что в течение последнего года пациент периодически употреблял закись азота (в выходные дни, до 3,5 л). В связи с этим дополнительно было назначено исследование крови на уровни витамина  $B_{12}$ , гомоцистеина и фолиевой кислоты. Результаты лабораторных анализов показали следующее:

- уровни витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты находились в пределах нормы — 298 нг/мл (норма 208–963 нг/мл) и 8,1 нг/мл (норма 5,28–28,90 нг/мл) соответственно;
- уровень гомоцистеина значительно превышал референсные значения — 120 мкмоль/л (норма 5,9–16,0 мкмоль/л).

По результатам клинического осмотра, дополнительных обследований и анамнестическим данным пациенту был установлен диагноз: хроническая прогрессирующая  $B_{12}$ -дефицитная миелополлинейропатия токсического генеза. Был назначен препарат витамина  $B_{12}$  в дозе 1000 мкг внутримышечно 1 раз в неделю и комбинированный препарат витаминов группы В по 1 таблетке 3 раза в сутки длительно, а также симптоматическая терапия нейропатического болевого синдрома (прегабалин в дозе 150 мг/сут). Рекомендовано полностью отказаться от употребления закиси азота.

При осмотре в динамике, спустя 2 мес, на фоне терапии у больного наблюдалась четкая положительная динамика: регрессировали жалобы на повышенную чувствительность кожи стоп, значительно уменьшились проявления симптома Лермитта, улучшилась походка. В неврологическом статусе отмечено нарастание силы в разгибателях стоп и пальцев до 4 баллов, появление сниженных коленных сухожильных рефлексов (ранее не вызывались). В анализе крови сохранялся повышенным уровень гомоцистеина (96 мкмоль/л), что было расценено как маркер латентного дефицита витамина  $B_{12}$ . Терапию цианокобаламином решено было продолжить. Через 1 год на фоне регулярного приема витамина  $B_{12}$  у пациента отмечено полное восстановление мышечной силы в ногах и регресс болевого синдрома. Сохранялись минимально выраженные резидуальные нарушения поверхностной чувствительности.

### Клинический случай 2

**Пациент К.**, 21 года, студент, в мае 2014 г. обратился в НЦН с диагнозом хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии. Предъявлял жалобы на слабость, онемение и жжение в стопах, неустойчивость при ходьбе, нарушение мочеиспускания, тревожность и нарушение сна.

Считал себя больным с июня 2013 г., когда стал отмечать онемение в стопах. Через неделю присоединилось онемение в кистях рук, а через 3–4 дня начала нарастать слабость в руках и ногах. За 1 мес до появления неврологической симптоматики пациент перенес острый гастроэнтерит и тонзиллит. С указанными жалобами был госпитализирован в один из частных медицинских

центров Москвы. В неврологическом статусе на тот момент выявлялись менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц до одного пальца, симптом Кернига с 2 сторон), вялый дистальный тетрапарез со снижением мышечной силы до 3 баллов в кистях и до 2 баллов в стопах, диффузное снижение сухожильных рефлексов, гипестезия по полиневритическому типу, снижение суставно-мышечной чувствительности в пальцах рук и ног, элементы сенситивной атаксии.

Данные лабораторно-инструментальных обследований:

- в общем анализе крови незначительное снижение уровня эритроцитов ( $4,22 \times 10^6$ /мкл при норме не ниже  $4,30 \times 10^6$ /мкл), остальные параметры в пределах нормы;
- биохимический анализ крови без особенностей;
- результаты анализов крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, токсоплазмоз, простой и опоясывающий герпес, бруцеллез отрицательны;
- анализ ликвора без особенностей;
- при ЭНМГ выявлен генерализованный сенсомоторный невралный уровень поражения аксонально-демиелинизирующего характера;
- при магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела спинного мозга и позвоночника на уровне С2–С6 обнаружено повышение МР-сигнала в режимах T2 и T2 STIR в проекции задних канатиков спинного мозга (рис. 1);
- МРТ головного мозга без патологии.

Был поставлен диагноз: синдром Гийена–Барре. Проведены 5 сеансов плазмафереза с удалением малых объе-

мов плазмы, а также метаболическая терапия, включавшая в том числе витамины группы В. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде нарастания силы в руках и ногах. Пациент выписан с рекомендацией продолжить реабилитационно-восстановительное лечение, прием метаболических препаратов (комбинированных препаратов витаминов группы В, альфа-липоевой кислоты и др.).

С сентября 2013 г. (катамнез 4 мес) состояние больного начало постепенно ухудшаться: появилось ощущение «прострела электрического тока» вдоль позвоночника при наклоне головы, вновь narosли чувствительные нарушения и явления сенситивной атаксии, присоединились трудности при засыпании. В апреле 2014 г. (катамнез 11 мес) пациент вновь был госпитализирован в тот же медицинский центр. В неврологическом статусе на фоне сохраняющихся полиневритических нарушений было отмечено появление пирамидной симптоматики — оживление коленных рефлексов, рефлекс Бабинского с 2 сторон; обращали на себя внимание грубое снижение вибрационной чувствительности в дистальных и проксимальных отделах ног, а также выраженная статодинамическая атаксия. Кроме того, присоединились нарушения мочеиспускания по типу диссинергии (невозможность самостоятельного мочеиспускания при наличии позывов). В связи с этим диагноз был пересмотрен. Дополнительно исследованы уровни фолиевой кислоты (7,25 нг/мл при норме 5,28–28,90 нг/мл) и витамина В<sub>12</sub> (204 пг/мл при норме 208–963 пг/мл), проведены токсикологические тесты на амфетамин, метамфетамин, кокаин, мари-

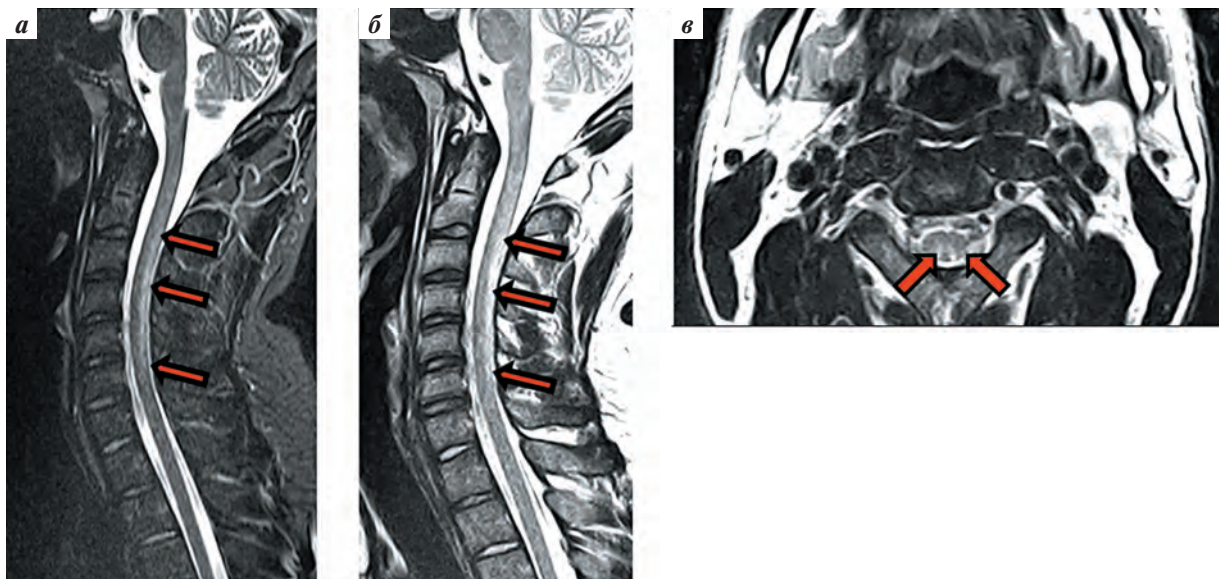


Рис. 1. Пациент К., магнитно-резонансная томография шейного отдела спинного мозга и позвоночника (20.08.2013): сагиттальный срез (стрелками указана протяженная зона гиперинтенсивного магнитно-резонансного сигнала от задних столбов спинного мозга), режим T2 (а), режим T2 STIR (б); аксиальный срез на уровне шейного отдела позвоночника (стрелками указаны очаги гиперинтенсивного магнитно-резонансного сигнала от задних столбов спинного мозга), режим T2 (в)

Fig. 1. Patient K., magnetic resonance imaging of the cervical spinal cord and vertebrae (20.08.2013): sagittal view (arrows show an extended area of hyperintense magnetic resonance signal from the posterior columns of the spinal cord), T2-weighted image (a), T2 STIR-weighted image (b); axial view of the cervical spine (arrows show an extended area of hyperintense magnetic resonance signal from the posterior columns of the spinal cord), T2-weighted image (c)

хуану, морфин и их метаболиты (результаты отрицательные). Несмотря на типичную клинику фуникулярного миелоза и выявленный дефицит цианкобаламина, пациенту был поставлен диагноз: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; проведен повторный курс плазмафереза (суммарный объем удаленной плазмы составил 12 000 мл). С учетом неэффективности проводимой терапии в целях уточнения диагноза пациент был направлен в НЦН.

При осмотре в НЦН (катамнез 1 год): диффузный гипергидроз, гиперпигментация кожи в области локтевых сгибов, голеней и стоп. Больной указывал на снижение массы тела за последний год на 15 кг. В неврологическом статусе: пациент астенизирован, на вопросы отвечает верно. Менингеальные симптомы не обнаружены. Черепные нервы интактны. Выявлен нижний смешанный преимущественно дистальный парапарез со снижением силы в мышцах стоп до 3,5 балла. Сухожильные рефлексы с ног асимметричны,  $S > D$ , слева оживлены. Рефлекс Бабинского слева. Гипотрофия мышц голеней и стоп с формированием «конской стопы». Сгибательная контрактура голеностопных суставов. Симптом Лермитта положительный. Болевая гиперестезия в стопах по типу «носков», грубое нарушение вибрационной и суставно-мышечной чувствительности с уровня коленных суставов, а также с лучезапястных суставов. Сенситивная атаксия. Нарушение мочеиспускания по типу диссинергии.

Результаты проведенного в НЦН дообследования:

- признаков анемии в общем анализе крови не выявлено;
- уровень витамина  $B_{12}$  на нижней границе нормы — 223 пг/мл (норма 208–963 пг/мл), уровень гомоцистеина 21,77 мкмоль/л (норма 5,9–16,0 мкмоль/л);
- при МРТ шейного отдела спинного мозга и позвоночника на уровне С2–С7 выявлены гиперинтенсивные очаговые изменения в режимах T2 и T2 STIR в проекции задних столбов спинного мозга;
- при стимуляционной ЭНМГ нижних конечностей обнаружены признаки грубого повреждения аксонов двигательных и преимущественно чувствительных нервов ног (сенсорные ответы отсутствовали);
- по данным диагностической транскраниальной магнитной стимуляции с *m. abductor pollicis brevis* выявлено увеличение латентного времени вызванного моторного потенциала при стимуляции на цервикальном уровне, а также времени центрального моторного проведения по кортикоспинальному тракту с обеих сторон.

Типичные для  $B_{12}$ -дефицитного состояния изменения при МРТ спинного мозга заставили уточнить анамнестические данные у молодого человека, не имеющего хронических заболеваний и не соблюдавшего специфическую диету. Связь с предшествующей гастроинтестинальной инфекцией была отвергнута. Как оказалось, пациент регулярно в течение 2 лет злоупотреблял закисью азота с постепенным увеличением объемов дыха-

ния, в последние 1–1,5 года вдыхал до 30 л закиси азота в день (!), злоупотребление продолжалось даже на фоне развития заболевания. Больному были назначены витамин  $B_{12}$  в дозе 1000 мкг/нед на длительный срок, полный запрет употребления закиси азота, а также консультация нарколога.

При повторном осмотре через 1 мес в неврологическом статусе наблюдалось некоторое улучшение в виде уменьшения явлений сенситивной атаксии, регресса пирамидной симптоматики и нормализации мочеиспускания. По данным МРТ шейного отдела спинного мозга и позвоночника отмечено отсутствие ранее регистрируемых очаговых изменений (рис. 2).

На протяжении последующего года пациент придерживался рекомендаций врачей, регулярно получал нейротрофическую терапию. Осуществлялся контроль гематологических показателей, с помощью которого достичь нормальных значений уровней витамина  $B_{12}$ , фолиевой кислоты и гомоцистеина удалось лишь спустя 6 мес от начала патогенетического лечения. В неврологическом статусе через 1 год от момента установления диагноза сохранялись легкий дистальный нижний вялый парапарез в разгибателях и сгибателях пальцев стоп в сочетании с гипотрофией мышц обеих стоп, а также болевая гиперестезия в той же зоне.

### Обсуждение

В настоящее время проблема злоупотребления закисью азота приобрела актуальность, так как среди лиц молодого возраста выросла популярность данного

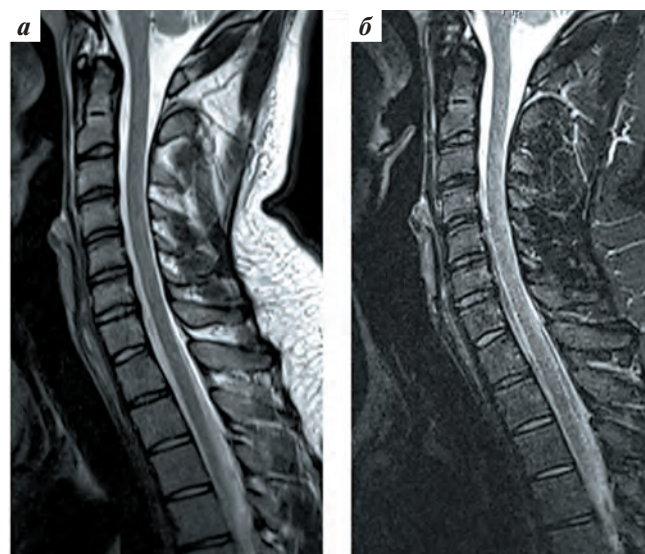


Рис. 2. Пациент К., магнитно-резонансная томография шейного отдела спинного мозга и позвоночника (04.07.2014): динамика на фоне терапии цианкобаламином, отмечен регресс очаговых изменений, выявляемых ранее. Сагиттальный срез: а — режим T2; б — режим T2 STIR (б)

Fig. 2. Patient K., magnetic resonance imaging of the cervical spinal cord and vertebrae (04.07.2014): dynamics in the course of treatment with cyanocobalamin, regression of the detected earlier focal abnormalities is observed. Sagittal view: a — T2-weighted image; б — T2 STIR-weighted image

вида «развлечения». Распространено ошибочное мнение о безвредности данного вещества, которое якобы не оставляет следов употребления в организме.

При нормальной температуре закись азота представляет собой бесцветный негорючий газ с приятным сладковатым запахом и привкусом. Впервые она была получена в 1772 г. выдающимся британским химиком Джозефом Пристли. Однако свойства данного газа подробно были изучены позже, в конце XVIII – начале XIX в., его соотечественником, химиком Гемфри Дэви, который впервые установил опьяняющее и анестезирующее действие закиси азота на человека. Несмотря на то, что Гемфри Дэви выявил анальгезирующий эффект этого газа, прошло почти полвека, прежде чем его начали использовать в анестезиологии. При этом закись азота сразу приобрела высокую популярность в качестве вещества, вызывающего кратковременную эйфорию, среди членов высшего британского общества, в связи с чем она получила свое второе название – «веселящий газ» [10]. Эфирные вечеринки стали весьма популярным развлечением среди джентльменов, что получило продолжение в современных увеселительных заведениях.

В настоящее время закись азота в смеси с кислородом широко используется как средство для ингаляционного наркоза, в том числе у беременных и детей, поскольку имеет ряд преимуществ: не вызывает раздражения дыхательных путей, не метаболизируется в организме, не связывается с гемоглобином, полностью выводится в неизменном виде через легкие через 10–15 мин [11–13]. Анальгезирующее действие закиси азота связывают с ее антиноцицептивным эффектом,

развивающимся вследствие высвобождения опиоидных пептидов в стволе головного мозга, активации нисходящих тормозных путей, высвобождения норадреналина в нейронах задних рогов спинного мозга и активации симпатической  $\alpha_1$ -адренергической системы на данном уровне. В конечном итоге происходит модуляция восходящего пути передачи болевых импульсов от периферии к центру на сегментарном уровне [14].

Однако при злоупотреблении закисью азота (регулярное даже краткосрочное использование) или применение ее у соматически отягощенных и пожилых лиц повышается вероятность развития патологических свойств этого вещества и прежде всего – снижения уровня цианокобаламина [15–17]. Дело в том, что закись азота превращает активный кобальт (I) в составе цианокобаламина в неактивный (III), который быстро выводится из организма [14].

Цианокобаламин состоит из 2 кофакторов: метилкобаламина и аденозилкобаламина (рис. 3).

Первая коферментная форма витамина  $B_{12}$  принимает активное участие в обмене жирных кислот и синтезе ДНК, вторая незаменима в фолатном цикле, катализируя превращение гомоцистеина в метионин (рис. 4, 5) [18].

Недостаток обоих кофакторных форм цианокобаламина при его дефиците нарушает работу жизненно важных метаболических процессов, что приводит к развитию патологических состояний, таких как гематологические и гастроинтерстициальные нарушения, повышение риска развития тромboэмболических состояний, а также поражение нервной системы с наи-

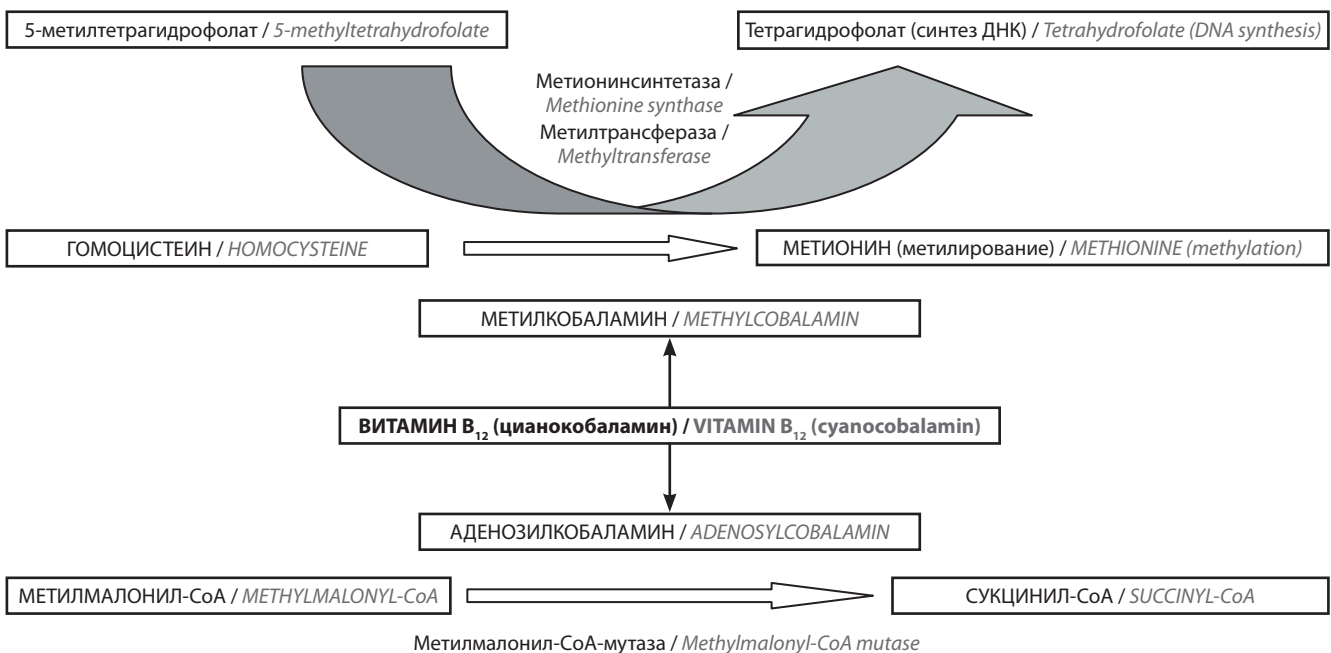


Рис. 3. Биохимическая роль цианокобаламина в организме (адаптировано из [7, 18–20])

Fig. 3. Biochemical role of cyanocobalamin in the body (adapted from [7, 18–20])

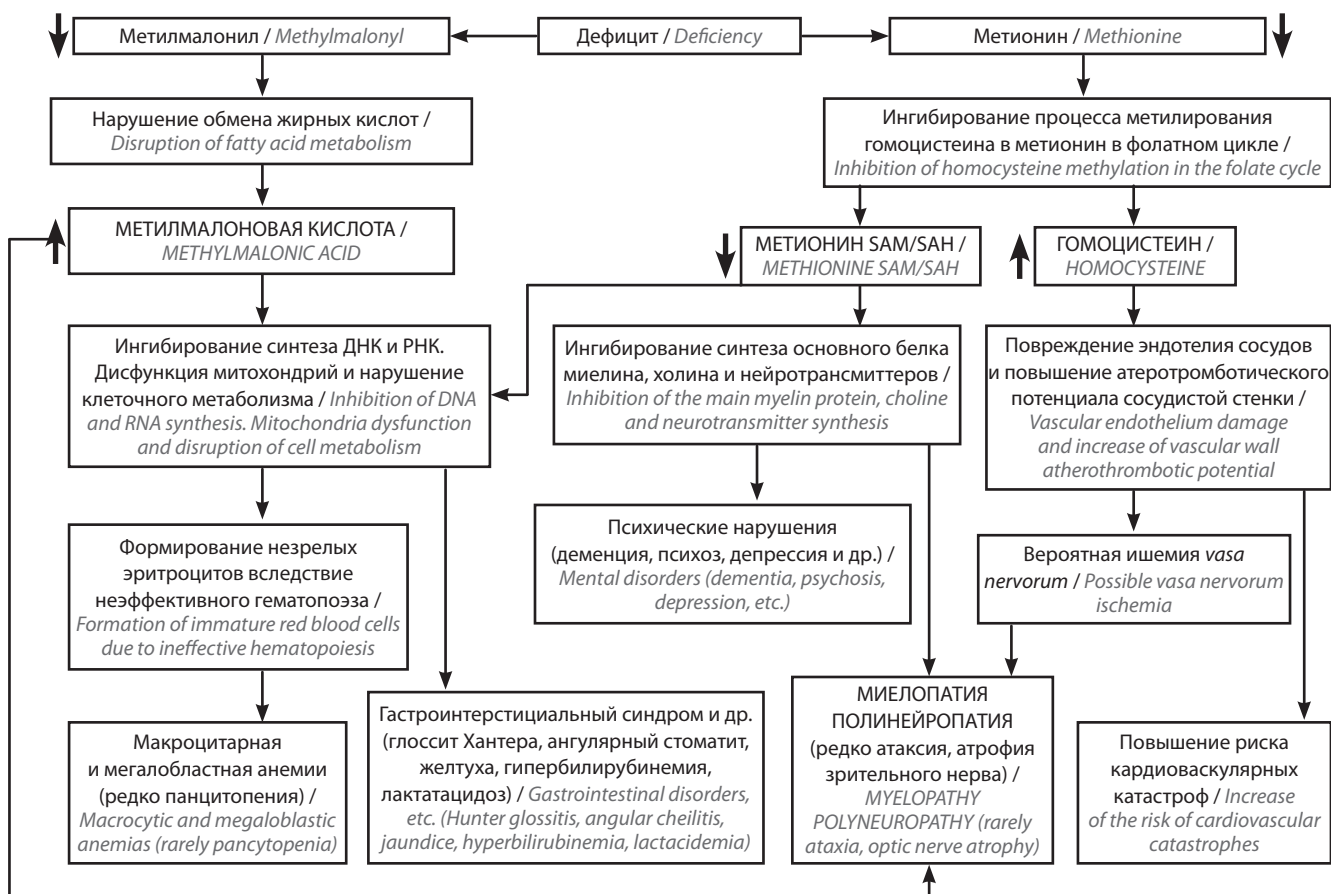


Рис. 4. Патогенез развития органических нарушений при дефиците витамина  $B_{12}$  (адаптировано из [21]). SAM – S-аденозилметионин; SAH – S-аденозилгомоцистеин

Fig. 4. Pathogenesis of organ disorders caused by vitamin  $B_{12}$  deficiency (adapted from [21]). SAM – S-adenosylmethionine; SAH – S-adenosylhomocysteine

более частым вовлечением спинного мозга и периферических нервов (фуникулярный миелоз и  $B_{12}$ -дефицитная полинейропатия), поражением головного мозга ( $B_{12}$ -дефицитная энцефалопатия) и, значительно реже, зрительных нервов и экстрапирамидной системы, развития дисфункции автономной вегетативной нервной системы (см. рис. 4) [1–4, 19, 22, 23].

В настоящей статье представлены 2 клинических случая с характерным для дефицита витамина  $B_{12}$  сочетанным поражением спинного мозга и периферических нервов при отсутствии явных гематологических нарушений, что согласуется с публикациями зарубежных коллег [5–9]. Следует отметить, что в большинстве случаев дефицит витамина  $B_{12}$  манифестирует именно неврологическими симптомами [1–4, 19, 22, 23].

Обращают на себя внимание разное по времени нарастание неврологической симптоматики в представленных наблюдениях (в 1-м случае постепенное, замедленное (в течение 1 года), во 2-м – волнообразное с острым началом), а также различная выраженность неврологического дефицита (более грубая во 2-м случае). Возможными причинами несхожего течения заболевания и выраженности симптомов, вероятнее

всего, можно считать различные частоту, длительность и объем интоксикации закисью азота в каждом случае: в 1-м – периодически в течение 1 года, до 3,5 л, во 2-м – ежедневно на протяжении 2 лет, с увеличением объемов вдыхания до 30 л и продолжением злоупотребления на фоне развития заболевания.

Следует подчеркнуть, что уровень витамина  $B_{12}$  у обоих пациентов находился в пределах референсных значений, т. е. диагностическая ценность этого показателя была крайне низкой. Этого следовало ожидать, поскольку комбинированные препараты витаминов группы В в нашей стране весьма популярны и назначаются многим больным бесконтрольно, что также имело место у описываемых пациентов. На этом фоне лабораторно обнаружить дефицит цианокобаламина практически невозможно. С учетом этого факта решающим в установлении причины миелополинейропатии стало выявление повышенного уровня гомоцистеина, свидетельствующее о нарушении работы фермента метионинсинтетазы, что косвенно указывало на дефицит витамина  $B_{12}$ . Помимо исследования уровня гомоцистеина, зарубежные авторы рекомендуют определять уровень метилмалоновой кислоты, содержание которой

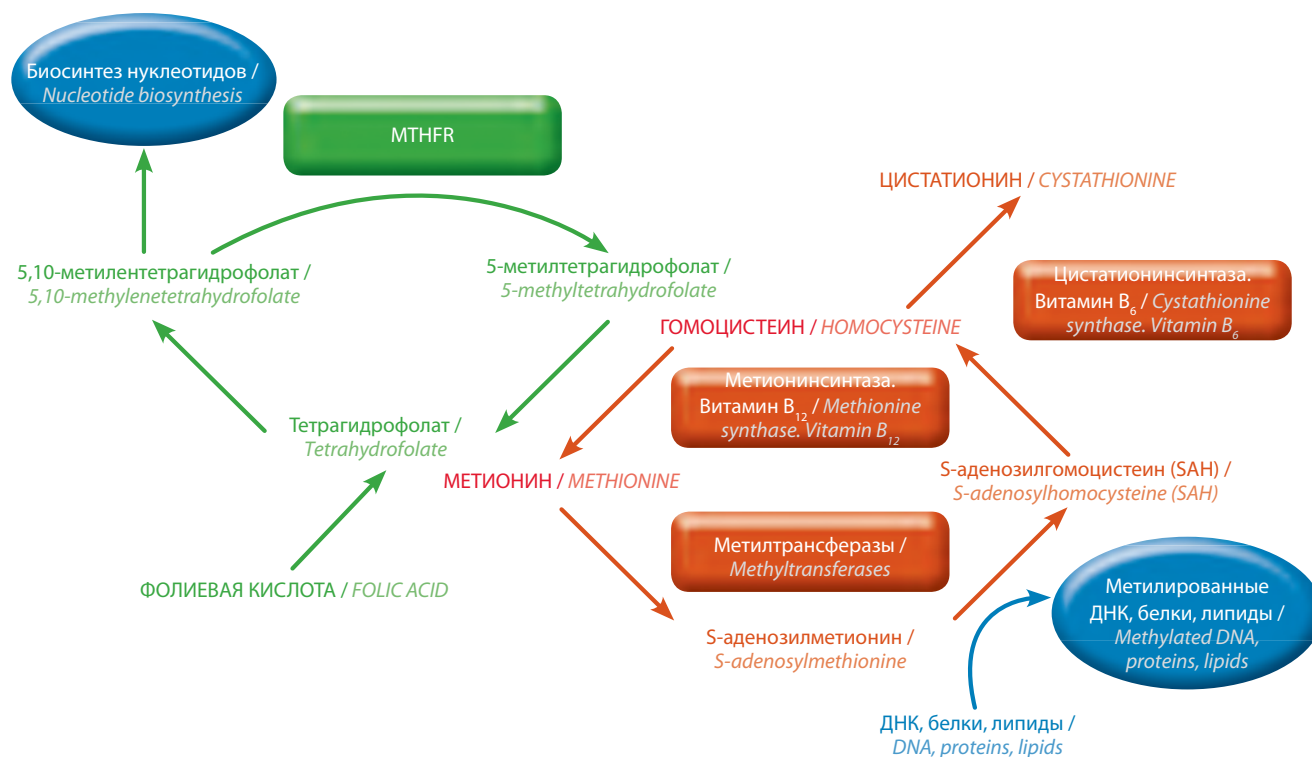


Рис. 5. Схема фолатного цикла (адаптировано из [19]). MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

Fig. 5. Folate cycle (adapted from [19]). MTHFR – methylenetetrahydrofolate reductase

также повышается [24]. Однако в нашей стране данный тест, к сожалению, недоступен. Дополнительным подспорьем может явиться исследование уровня фолиевой кислоты, так как дефицит цианокобаламина, как правило, сочетается с дефицитом витамина B<sub>9</sub> [21, 25].

Дифференциальный диагноз в обоих представленных клинических случаях предполагал исключение прежде всего инфекционных (ВИЧ-ассоциированная миелопатия, нейросифилис, боррелиоз) и дизиммунных (подострый миелит, острая и хроническая дизиммунные полинейропатии, рассеянный склероз) заболеваний [26–28]. При этом ключевым в установлении причины неврологических нарушений у наших пациентов стало уточнение анамнеза, в ходе которого было отмечено четкое указание на регулярное употребление закиси азота. Доказательством важности тщательного сбора анамнеза с прицельным расспросом относительно употребления тех или иных наркотических/токсических средств, в том числе вдыхания закиси азота, является 2-й представленный клинический случай. Постановка правильного диагноза во 2-м случае затянулась на год, несмотря на четкие клинические и параклинические признаки фуникулярного миелоза. Данный случай демонстрирует прежде всего низкую осведомленность и недостаточную настороженность практикующих врачей в отношении возможных причин дефицита витамина B<sub>12</sub> у лиц молодого возраста.

Следует отметить и другие симптомы дефицита витамина B<sub>12</sub>, которые легко распознать при общем

внешнем осмотре. К ним относятся акрогипергидроз, глоссит Хантера («лакированный язык»), ангулярный и афтозный стоматит, хейлит, ксеростомия, гипопигментация и витилиго у смуглых пациентов, а также гиперпигментация в местах сгибов конечностей, на подошвах и ладонях [6–8, 29, 30]. В представленных клинических случаях эти проявления в том или ином виде также присутствовали и могли насторожить врача в отношении дефицита цианокобаламина уже при внешнем первичном осмотре.

Терапия представляет собой полный отказ от употребления закиси азота, ежедневный прием витамина B<sub>12</sub> в дозе 1000 мкг внутримышечно в течение 5–7 дней (в случае острого развития заболевания) с последующим приемом этой дозы 1 раз в неделю длительно, а также реабилитационно-восстановительное лечение (балансотерапия, кинезиотерапия, чрескожная электростимуляция и др.). Дополнительно рекомендуют прием метионина и фолиевой кислоты [1–9, 31].

Целью терапии являются нормализация лабораторных параметров крови (прежде всего уровня гомоцистеина), а также постепенный регресс неврологического дефицита. Прогноз функционального восстановления зависит от исходной степени поражения нервной системы: при легких нарушениях возможно полное или практически полное восстановление, при более тяжелых – остаточный неврологический дефицит неизбежен, как представлено нами во 2-м клиническом наблюдении.

### Заключение

Рост популярности употребления «веселящего газа» среди лиц молодого возраста требует повышения настороженности среди клинических неврологов в отношении его возможных побочных эффектов — развития дефицита витамина B<sub>12</sub> и связанных с ним неврологических нарушений. Важными являются пропаганда пагубности употребления закиси азота и рассеивание мифа о его безвредности. Во всех случаях подострого или хронического развития миелополлинейропатий у лиц молодого возраста требуется тщательный сбор анамнеза с исключением

факта употребления закиси азота. Помимо анамнестических и типичных клинических проявлений, решающим становится исследование уровней гомоцистеина и метилмалоновой кислоты. Гематологические (мегалобластная анемия) и другие соматические признаки дефицита витамина B<sub>12</sub> не обязательны для лиц, которые злоупотребляют закисью азота. Только ранняя диагностика и начало лечения определяют терапевтический успех, снижая число инвалидизирующих последствий B<sub>12</sub>-дефицитной миелополлинейропатии токсического генеза среди молодого работоспособного населения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hunt A., Harrington D., Robinson S. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *BMJ* 2014;349:5226. PMID: 25189324. DOI: 10.1136/bmj.g5226.
- Oh R., Brown D.L. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Am Fam Physician* 2003;67(5):979–86. PMID: 12643357.
- Shipton M.J., Thachil J. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency — a 21<sup>st</sup> century perspective. *Clin Med (Lond)* 2015;15(2):145–50. PMID: 25824066. DOI: 10.7861/clinmedicine.15-2-145.
- Briani C., Dalla Torre C., Citton V. et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013;5(11):4521–39. PMID: 24248213. PMID: PMC3847746. DOI: 10.3390/nu5114521.
- Duque M.A., Kresak J.L., Falhook A., Harris N.S. Nitrous oxide abuse and vitamin B12 action in a 20-year-old woman: a case report. *Lab Med* 2015;46(4):312–5. PMID: 26489675. DOI: 10.1309/LM0L9HAVXCHF1UQM.
- Somyreddy K., Kothari M. Nitrous oxide induced sub-acute combined degeneration of spinal cord: a case report. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2008;48(5):225–8. PMID: 18754532.
- Huang M.Y., Tsai W., Chang W.H. Nitrous oxide-induced polyneuropathy in a teenager. *Emerg Med J* 2009;26(3):186. PMID: 19234009. DOI: 10.1136/emj.2007.057471.
- Lin R.J., Chen H.F., Chang Y.C., Su J.J. Subacute combined degeneration caused by nitrous oxide intoxication: a case report. *Acta Neurol Taiwan* 2011;20(2):129–37. PMID: 21739392.
- Rheinboldt M., Harper D., Parrish D. et al. Nitrous oxide induced myeloneuropathy: a case report. *Emerg Radiol* 2014;21(1):85–8. PMID: 23996222. DOI: 10.1007/s10140-013-1152-6.
- Wells H. A history of the discovery of the application of nitrous oxide gas, ether and other vapors, to surgical operations. *Hartford, J. Gaylord Wells, 1847.*
- Razavi C., Saha S. Nitrous oxide in general anaesthesia. *Lancet* 2015;385(9966):416–7. PMID: 25706971. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60150-7.
- Myles P.S., Leslie K., Chan M.T. et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *Lancet* 2014;384(9952):1446–54. PMID: 25142708. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60893-X.
- Pedersen R.S., Bayat A., Steen N.P., Jacobsson M.L. Nitrous oxide provides safe and effective analgesia for minor paediatric procedures — a systematic review. *Dan Med J* 2013;60(6):4627. PMID: 23743110.
- Emmanouil D.E., Quock R.M. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. *Anesth Prog* 2007;54(1):9–18. PMID: 17352529. PMID: PMC1821130. DOI: 10.2344/0003-3006(2007)54[9:AIUTA0]2.0.CO;2.
- Amsterdam J., Nabben T., Brink W. Recreational nitrous oxide use: prevalence and risks. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015;73(3):790–6. PMID: 26496821. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.10.017.
- Renard D., Dutray A., Remy A. et al. Subacute combined degeneration of the spinal cord caused by nitrous oxide anaesthesia. *Neurol Sci* 2009;30(1):75–6. PMID: 19169627. DOI: 10.1007/s10072-009-0013-2.
- Waters M.F., Kang G.A., Mazziotta J.C., DeGiorgio C.M. Nitrous oxide inhalation as a cause of cervical myelopathy. *Acta Neurol Scand* 2005;112(4):270–2. PMID: 16146499. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00473.x.
- Guéant J.L., Caillerez-Fofou M., Battaglia-Hsu S. et al. Molecular and cellular effects of vitamin B12 in brain, myocardium and liver through its role as co-factor of methionine synthase. *Biochimie* 2013;95(5):1033–40. PMID: 23415654. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.01.020.
- Metz J. Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease. *Annu Rev Nutr* 1992;12:59–79. PMID: 1354465. DOI: 10.1146/annurev.nu.12.070192.000423.
- Scalabrino G., Peracchi M. New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency. *Trends Mol Med* 2006;12(6):247–54. PMID: 16690356. DOI: 10.1016/j.molmed.2006.04.008.
- Fenech M. Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. *Mutat Res* 2012;733(1–2):21–33. PMID: 22093367. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.11.003.
- Зырина Г.В. О неврологических проявлениях B12-дефицитной анемии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014;8(1):17–22. [Zyrina G.V. On neurological manifestations of B12 deficiency anemia. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2014;8(1):17–22. (In Russ.)].
- Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014;120:915–26. PMID: 24365360. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00060-7.
- Waclawik A.J., Luzzio C.C., Juhasz-Pocsine K., Hamilton V. Myeloneuropathy from nitrous oxide abuse: unusually high methylmalonic acid and homocysteine levels. *WMJ* 2003;102(4):43–5. PMID: 12967021.
- Hathout L., El-Saden S. Nitrous oxide-induced B12 deficiency myelopathy: Perspectives on the clinical biochemistry of vitamin B12. *J Neurol Sci* 2011;301(1–2):1–8. PMID: 21112598. DOI: 10.1016/j.jns.2010.10.033.
- Супонева Н.А., Павлов Э.В. Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. *Врач = Doctor* 2009;9:43–4. [Suponeva N.A., Pavlov E.V. Diagnostics and basic therapy of chronic polyneuropathies. *Vrach = Doctor* 2009;9:43–4. (In Russ.)].



27. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С., Павлов Э.В. Анализ причин острого вялого тетрапареза на примере московской популяции. Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М., 2009. 345 с. [Suponeva N.A., Piradov M.A., Nikitin S.S., Pavlov E.V. Analysis of the causes of acute flaccid quadripareisis in Moscow population. Proceedings of the National Congress "Emergencies in neurology". Ed. by Z.A. Suslina, M.A. Piradov. Moscow, 2009. 345 p. (In Russ.)].

28. Брюхов В.В., Куликова С.Н., Кротенкова М.В. и др. Современные методы визуализации в патогенезе рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2013;7(3):47–54. [Bryukhov V.V., Kulikova S.N., Krotenkova M. V. et al. Modern methods of visualization in multiple sclerosis pathogenesis. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2013;7(3):47–54. (In Russ.)].

29. Brescoll J., Daveluy S. A review of vitamin B12 in dermatology. *Am J Clin Dermatol* 2015;16(1):27–33.

PMID: 25559140.

DOI: 10.1007/s40257-014-0107-3.

30. Chiang T.T., Hung C.T., Wang W.M. et al. Recreational nitrous oxide abuse-induced vitamin B<sub>12</sub> deficiency in a patient presenting with hyperpigmentation of the skin. *Case Rep Dermatol* 2013;5(2):186–91. PMID: 23898268. PMCID: PMC3724136. DOI: 10.1159/000353623.

31. Stacy C.B., Di Rocco A., Gould R.J. Methionine in the treatment of nitrous-oxide-induced neuropathy and myeloneuropathy. *J Neurol* 1992;239(7):401–3. PMID: 1403023.