

Неврологические осложнения и патогенетическая терапия при хронической интоксикации закисью азота («веселящий газ») у посетителей ночных клубов

Н.А. Супонева, Д.А. Гришина, Д.А. Грозова, Н.В. Белова, М.А. Гинзберг, А.С. Ризванова, М.А. Пирадов

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

Контакты: Дарья Андреевна Грозова, dariagr@yandex.ru

Введение. Употребление закиси азота («веселящего газа», N_2O) путем вдыхания является нередким развлечением среди молодых людей, посещающих ночные клубы. Вопреки распространенному мнению о безопасности N_2O , в ряде случаев развиваются неврологические осложнения, обусловленные дефицитом витамина B_{12} , активность которого блокируется N_2O .

Цель исследования – определить типологию и особенности развития неврологических нарушений у группы пациентов, регулярно употребляющих «веселящий газ». Отметить ключевые диагностические маркеры, позволяющие верифицировать дефицит витамина B_{12} , индуцированный употреблением закиси азота. Описать особенности патогенетической терапии и катамнез.

Материалы и методы. В исследование включены 12 пациентов (10 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 29 лет) с установленным диагнозом: « B_{12} -дефицитная миелополиневропатия, индуцированная регулярным употреблением закиси азота».

Результаты. Наиболее частым неврологическим осложнением злоупотребления закисью азота в течение более 1 мес явилось генерализованное поражение периферических нервов по типу острой или подострой дистальной симметричной сенсорной или сенсомоторной аксональной полиневропатии. В клинической картине преобладали сенсорные жалобы и нарушения. Парезы развились в половине случаев. Типичный нейровизуализационный симптом, характерный для фуникулярного миелоза, выявлялся редко (16,7%). Снижение уровня B_{12} наиболее достоверно можно было диагностировать только косвенно, по наличию гипергомоцистеинемии (91,7%). Во всех случаях, которые удалось отследить в динамике, длительная терапия препаратами цианокобаламина привела к частичному ($n = 5$; 62,5%) или полному ($n = 3$; 37,5%) регрессу неврологической симптоматики.

Заключение. Настороженность в отношении употребления закиси азота должна быть во всех случаях преимущественно сенсорной полиневропатии с острым или подострым развитием у лиц молодого и среднего возраста. Тщательный сбор анамнеза (прицельный опрос о факте употребления закиси азота) и проведение диагностических тестов (исследование уровня гомоцистеина, при возможности – метилмалоновой кислоты) позволяют не пропустить дефицит витамина B_{12} , эффективность лечения последствий которого при своевременной верификации и верной коррекции достаточно высока. Рекомендуется регулярно проводить мониторинг уровня гомоцистеина в крови на фоне лечения (с целью достижения его нормализации).

Ключевые слова: закись азота, «веселящий газ», фуникулярный миелоз, полиневропатия, витамин B_{12} , цианокобаламин, гомоцистеин

Для цитирования: 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.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-3-49-62



Neurological complications and pathogenetic therapy for chronic nitrous oxide intoxication (“laughing gas”) in nightclub visitors

N.A. Suponeva, D.A. Grishina, D.A. Grozova, N.V. Belova, M.A. Ginzberg, A.S. Rizvanova, M.A. Piradov
The Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Background. Nitrous oxide abuse (“laughing gas”, N_2O) is common among young people attending nightclubs. Contrary to popular belief about the safety of N_2O , in some cases neurological complications develop due to a deficiency of vitamin B_{12} , the activity of which is blocked by N_2O .

Purpose of the study – to determine the typology and course of neurological disorders in a group of patients who regularly use “laughing gas”. To note the key diagnostic markers that allow verification of vitamin B_{12} deficiency induced by nitrous oxide consumption. To describe pathogenetic therapy features and follow-up.

Materials and methods. The study included 12 patients (10 men and 2 women) aged 18 to 45 years (average age 29 years) with a diagnosis of B_{12} -deficient myelopolyneuropathy induced by regular use of nitrous oxide.

Results. The most common neurological complication of nitrous oxide abuse for more than 1 month was a generalized lesion of the peripheral nerves with acute or subacute distal symmetric sensory or sensorimotor axonal polyneuropathy. In the clinical picture, sensory complaints and disorders prevailed. Paresis developed in half of the cases. A typical neuroimaging symptom characteristic of funicular myelosis was rarely detected (16.7 %). A decrease in B₁₂ vitamin level could most reliably be diagnosed only indirectly, by the presence of hyperhomocysteinemia (91.7 % of cases). In all cases that were followed-up, prolonged therapy with cyanocobalamin led to partial (n = 5; 62.5 %) or complete (n = 3; 37.5 %) regression of neurological symptoms.

Conclusion. Caution regarding the use of nitrous oxide should be in all cases of predominantly sensory polyneuropathy with acute or subacute development in young and middle-aged people. A thorough history taking (targeted survey on the fact of nitrous oxide consumption) and diagnostics (testing the level of homocysteine, if possible methylmalonic acid) allow you to not miss a deficiency of vitamin B₁₂, the treatment of the consequences of which with timely verification and adequate correction is quite effective. It is recommended that the level of homocysteine in the blood to be regularly monitored during the treatment (in order to achieve its normalization).

Key words: nitrous oxide, “laughing gas”, funicular myelosis, polyneuropathy, vitamin B₁₂, cyanocobalamin, homocysteine, treatment

For citation: Suponeva N.A., Grishina D.A., Grozova D.A. et al. Neurological complications and pathogenetic therapy for chronic nitrous oxide intoxication (“laughing gas”) in nightclub visitors. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2020;10(3):49–62. (In Russ.).

Введение

Закись азота (N₂O) была синтезирована в 1772 г. английским химиком Джозефом Пристли, а свойства этого газа были изучены несколько позже молодым ученым Гемфри Дэви, который впервые описал обезболивающее действие ингаляции закиси азота при зубной боли. Вдыхание газа сопровождалось возникновением эйфории и красочных галлюцинаций, за что позднее Гемфри Дэви назвал закись азота «веселящим газом» [1].

В настоящее время N₂O широко используется в анестезиологии, стоматологии, пищевой и нефтяной промышленности. Кроме того, среди лиц молодого и среднего возраста широко распространено употребление «веселящего газа» с развлекательной целью, главным образом при посещении ночных клубов. Так, в США закись азота занимает 4-е место среди наиболее употребляемых подростками ингалянтов и является 2-м самым популярным рекреационным наркотиком после марихуаны в Великобритании [2, 3]. Официальных данных о распространенности данного вида «развлечения» в России нет.

Несмотря на типичное убеждение о безопасности закиси азота, регулярное использование «веселящего газа» с рекреационной целью может приводить к различным осложнениям, в первую очередь неврологическим. Также описаны случаи психиатрических, гематологических и ряда других осложнений (эмфизема легких, острый респираторный дистресс-синдром, пневмомедиастинум, смертельные случаи), возникающих при вдыхании данного газа [4–10].

Мы представляем анализ серии случаев (n = 12) неврологических последствий регулярного вдыхания «веселящего газа» у пациентов молодого и среднего возраста, посещающих ночные клубы, в сопоставлении с данными современной литературы.

Цель исследования — определить типологию и особенности развития неврологических нарушений у группы пациентов, регулярно употребляющих «веселящий газ». Отметить ключевые диагностические маркеры,

позволяющие верифицировать дефицит витамина B₁₂, индуцированный потреблением закиси азота. Описать особенности патогенетической терапии и катамнез.

Материалы и методы

В серию случаев вошли 12 пациентов (10 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 29 лет) с установленным диагнозом «B₁₂-дефицитная миелополиневропатия, индуцированная длительным злоупотреблением закисью азота», наблюдавшихся в ФГБНУ «Научный центр неврологии» в разные периоды времени. У всех пациентов проводилась оценка жалоб, анамнеза жизни и развития заболевания; выполнялся общий и неврологический осмотр. Силу мышц конечностей измеряли по Британской шкале оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale sums core, MRC-SS), где значение 0 баллов соответствует плегии, 5 баллов — норме. В рамках дифференциальной диагностики выполнялись общий и биохимический анализ крови, определение маркеров вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), сифилиса, гепатита В и С, определение уровня витамина B₁₂, фолиевой кислоты и гомоцистеина в сыворотке крови. Всем пациентам проводилась электронейромиография (ЭНМГ) с исследованием по стандартной методике двигательных и чувствительных нервов рук и ног на электронейромиографе Keypoint (Дания) [11]. При обнаружении клинических признаков поражения спинного мозга (пирамидные знаки, повышение сухожильных рефлексов, сенситивная атаксия или тазовые нарушения) дополнительно проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) шейного отдела позвоночника и спинного мозга без контрастного усиления на томографе с напряженностью магнитного поля >1 Тл. С целью исключения фуникулярного миелоза прицельно оценивались задние и боковые канатики спинного мозга в режиме T2-ВИ на сагиттальном и аксиальном срезах. Все пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

В ходе обследования у всех пациентов были исключены иные причины неврологических нарушений: дизиммунные невропатии, сахарный диабет, алкоголизм, наркомания, печеночная и почечная недостаточность, дефицит фолиевой кислоты, прием токсических лекарственных препаратов. Кроме того, были исключены следующие потенциальные причины дефицита витамина В₁₂: атрофический аутоиммунный гастрит, паразитарные инвазии, мальабсорбция при других причинах. Результаты клинического и параклинического обследования представлены в табл. 1 и 2.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel. Для количественного параметра (возраст пациентов) было определено среднее значение (М). Для качественных данных определяли показатели частоты (%).

Результаты

Острое начало заболевания (нарастание симптоматики в срок до 4 нед) отметили 5 (41,7 %) пациентов, подострое (4–8 нед) – 3 (25 %), хроническое (более 8 нед) – 4 (33,3 %) пациента. До обращения в ФГБНУ «Научный центр неврологии» пациентам были установлены следующие диагнозы:

- полиневропатия неясной этиологии ($n = 8; 66,7 \%$);
- синдром Гийена–Барре ($n = 2; 16,7 \%$);
- рассеянный склероз ($n = 1; 8,3 \%$);
- варикозная болезнь вен нижних конечностей ($n = 1; 8,3 \%$), пациент наблюдался у флеболога.

Надо отметить, что сами пациенты не связывали свои жалобы с вдыханием закиси азота, так как были убеждены, что это безопасно. В ходе прицельного опроса 11 (91,7 %) пациентов признали факт хронического, регулярного (в течение более 1 мес) употребления закиси азота. Один (8,3 %) пациент отметил появление симптомов после 6-й ингаляции N₂O. Объем вдыхаемого газа среди пациентов варьировал от 10 л/мес до 30 л/сут.

Оценка жалоб и неврологического статуса. Ведущей жалобой пациентов явилось симметричное онемение конечностей ($n = 11; 91,7 \%$), при этом онемение локализовалось в руках и ногах у 6 пациентов (50 %), только в ногах – у 5 пациентов (41,7 %). Среди других жалоб имели место:

- неустойчивость при ходьбе ($n = 8; 66,7 \%$);
- слабость в ногах ($n = 5; 41,7 \%$) и тяжесть в голенях ($n = 1; 8,3 \%$);
- ощущение «покалывания» в конечностях ($n = 3; 25 \%$), повышенная чувствительность ($n = 1; 8,3 \%$) и жжение ($n = 1; 8,3 \%$) в стопах;
- дрожание рук ($n = 1; 8,3 \%$);
- нарушение мочеиспускания ($n = 1; 8,3 \%$);
- тревожность и нарушение сна ($n = 1; 8,3 \%$).

При неврологическом осмотре преобладали нарушения поверхностной ($n = 11; 91,7 \%$) и глубокой

($n = 8; 66,7 \%$) чувствительности, сенситивная атаксия ($n = 8; 66,7 \%$). Двигательные нарушения обнаружены у 7 пациентов (58,3 %), при этом у 6 из них зафиксирован нижний дистальный симметричный парапарез различной степени выраженности (в разгибателях стоп от 2 до 4 баллов, в сгибателях стоп от 3 до 5 баллов). У 1 пациента – дистальный симметричный тетрапарез, более выраженный в нижних конечностях (в пальцах кистей 4 балла, в разгибателях стоп 2 балла, в сгибателях стоп 3 балла). В половине случаев отмечались сухожильная гипо- и арефлексия ($n = 6; 50 \%$) и гипотония мышц рук и ног ($n = 5; 41,7 \%$). Лишь у 4 пациентов (33,3 %) наблюдались аффективные нарушения в виде эмоциональной лабильности, раздражительности, агрессии, снижения критики к своему состоянию, тревожности и нарушения сна. Значительно реже обнаруживались гипотрофия мышц голеней и стоп ($n = 2; 16,7 \%$), симптом Лермитта ($n = 2; 16,7 \%$), а также пирамидные знаки (рефлекс Бабинского ($n = 3; 25 \%$)), гиперрефлексия ($n = 2; 16,7 \%$) (см. табл. 1).

Анализ инструментальных и лабораторных данных. При проведении стимуляционной ЭНМГ изменения были выявлены у 8 (66,7 %) пациентов. Во всех случаях регистрировались нейрофизиологические признаки генерализованного, симметричного сенсорного или сенсомоторного повреждения аксонов периферических нервов, более выраженные в нижних конечностях. Изолированное поражение аксонов чувствительных волокон зарегистрировано только у 1 пациента из 8 (12,5 %), в большинстве случаев ($n = 7; 87,5 \%$) выявлялось сочетанное поражение аксонов чувствительных и двигательных нервов. У 4 пациентов (33,3 %) стимуляционная ЭНМГ не обнаружила изменений, что свидетельствовало об отсутствии заинтересованности быстропроводящих нервных волокон.

Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника и спинного мозга проведена 8 пациентам, у 2 из них были обнаружены характерные изменения в виде протяженной зоны гиперинтенсивного МР-сигнала в режиме Т2-ВИ от задних канатиков спинного мозга на уровне С2–С6 [4]. У остальных 4 пациентов МРТ шейного отдела позвоночника не выполнялась в связи с отсутствием клинических признаков поражения спинного мозга.

Ни в одном случае общий анализ крови не выявил анемии, гиперхромии, макроцитоза, которые можно было бы ожидать при В₁₂-дефиците. Снижение уровня витамина В₁₂ в сыворотке крови зарегистрировано только у каждого 3-го пациента ($n = 4; 33,3 \%$), при этом повышение уровня гомоцистеина – у подавляющего большинства ($n = 11; 91,7 \%$) (см. табл. 2). Этот показатель может служить лабораторным маркером В₁₂-дефицита в тех случаях, когда наличие данного дефицита у пациента возможно по данным анамнеза (ингаляции закиси азота), вне зависимости от его уровня, определяемого в крови.

Таблица 1. Клинико-anamnestические и демографические данные 12 пациентов, длительно употреблявших закись азота
Table 1. Clinical, anamnestic and demographic data of 12 long-term nitrous oxide users

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст на момент осмотра (лет) Age at the time of examination (years)	Дебют болезни Onset of the disease	Объем (л) и частота употребления N ₂ O Volume (L) and frequency of N ₂ O consumption	Жалобы Complaints	Мышечная сила, MRC-SS (балл) Muscle power, MRC-SS (score)
1	Мужской Male	26	Острое Acute	До 5 л/сут >1 мес Up to 5 L/day >1 month	Онемение, покалывание, слабость в стопах Numbness, tingling, weakness in the feet	Разгибатели стоп, 2 Сгибатели стоп, 3 Feet Extensors, 2 Feet flexors, 3
2	Мужской Male	40	Острое Acute	До 5 л/нед >1 мес Up to 5 L/week >1 month	Неустойчивость при ходьбе Instability when walking	Норма Normal
3	Женский Female	45	Подострое Subacute	До 9 л/сут 6 мес Up to 9 L/day 6 months	Онемение в кистях и стопах Неустойчивость при ходьбе Numbness in the hands and feet Instability when walking	Разгибатели стоп, 4 Extensors of the feet, 4
4	Мужской Male	35	Подострое Subacute	До 3 л/сут >1 мес Up to 3 L/day >1 month	Онемение, покалывание кистей и стоп Неустойчивость при ходьбе Numbness, tingling in the hands and feet Instability when walking	Норма Normal
5	Мужской Male	23	Хроническое Chronic	12 мес До 7 л/нед Up to 7 L/week 12 months	Онемение пальцев рук и стоп Повышенная чувствительность кожи стоп Неустойчивость при ходьбе Numbness in the fingers and toes Increased skin sensitivity of the feet Instability when walking	Разгибатели стоп, 3 Сгибатели стоп, 3 Extensors of the feet, 3 Flexors of the feet, 3
6	Мужской Male	21	Острое Acute	До 30 л/день 18 мес Up to 30 L/day 18 months	Слабость, онемение, жжение в кистях и стопах Неустойчивость при ходьбе Нарушение мочеиспускания Тревожность и нарушение сна Weakness, numbness, burning in the hands and feet Instability when walking Violation of urination Anxiety and sleep disturbance	Пальцы кистей, 4 Разгибатели стоп, 2 Сгибатели стоп, 3 Fingers, 4 Extensors of the feet, 2 Flexors of the feet, 3
7	Женский Female	24	Подострое Subacute	До 6 л/нед 6 мес Up to 6 L/week 6 months	Онемение в голених и стопах Слабость в стопах Numbness in the shins and feet Weakness in the feet	Разгибатели стоп, 4 Extensors of the feet, 4
8	Мужской Male	32	Острое Acute	До 7 л/нед 6 мес Up to 7 L/week 6 months	Онемение в пальцах рук и в стопах Слабость в стопах Неустойчивость при ходьбе Numbness in the fingers and feet Weakness in the feet Instability when walking	Разгибатели стоп, 4 Extensors of the feet, 4

Неврологический осмотр Neurological examination							
Мышечный тонус Muscle tone	Сухожильные рефлексы Tendon reflexes	Рефлекс Бабинского Babinski reflex	Чувствительность Sensitivity	Сенситивная атаксия Sensitive ataxia	Симптом Лермитта Lhermitte's sign	Высшие мозговые функции Higher brain functions	Дополнительно Additionally
Снижен Decreased	Снижены Decreased	—	Тактильная гипестезия, дизестезия в кистях и стопах Tactile hypesthesia, dysesthesia in the hands and feet	—	—	Норма Normal	—
Снижен Decreased	Снижены Decreased	—	Снижение суставно-мышечного чувства в пальцах стоп Reduction of proprioception in the toes	+	—	Эмоционально лабилен Emotionally labile	—
Снижен Decreased	Снижены Decreased	—	Тактильная гипестезия, дизестезия в стопах Tactile hypesthesia, dysesthesia in the feet	+	+	Норма Normal	—
Норма Normal	Повышены Increased	—	Болевая гипестезия, дизестезия в кистях и стопах Снижение суставно-мышечного чувства в пальцах стоп Tactile hypesthesia, dysesthesia in the hands and feet Reduction of proprioception in the toes	+	—	Эмоционально лабилен Emotionally labile	—
Снижен Decreased	Отсутствуют Absent	—	Тактильная гиперестезия, дизестезия до уровня колен Снижение суставно-мышечного чувства в пальцах стоп Вибрационная гипестезия с уровня лодыжек Tactile hyperaesthesia, dysesthesia down to the knee level Reduction of proprioception in the toes Decreased vibration sensation from the ankle level	+	+	Норма Norm	Негрубая гипотрофия мышц голени и стоп Mild hypotrophy of shins and feet muscles
Норма Normal	Повышены S>D Increased S>D	+	Грубое нарушение вибрационной и суставно-мышечной чувствительности с уровня коленных и лучезапястных суставов Тактильная гиперестезия в стопах Severe reduction of vibration sensation and proprioception from the level of the knee and wrist Tactile hyperaesthesia in the feet	+	—	Тревожен Нарушение сна Disturbed Sleep disturbance	Гипотрофия мышц голени и стоп Сгибательная контрактура голеностопных суставов Детрузорно-сфинктерная диссинергия Hypotrophy of shins and feet muscles Ankle flexion contractures Detrusor-sphincter dyssynergia
Снижен Decreased	Снижены Decreased	—	Тактильная гиперестезия до уровня колен Вибрационная гипестезия с уровня лодыжек Tactile hyperaesthesia to knee level Decreased vibration sensation from the ankle level	—	—	Норма Norm	—
Норма Normal	Снижены Decreased	—	Тактильная гипестезия в пальцах рук и стоп Вибрационная гипестезия в пальцах стоп Tactile hypesthesia in the fingers and feet Decreased vibration sensation in the toes	—	—	Норма Normal	—

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст на момент осмотра (лет) Age at the time of examination (years)	Дебют болезни Onset of the disease	Объем (л) и частота употребления N ₂ O Volume (L) and frequency of N ₂ O consumption	Жалобы Complaints	Мышечная сила, MRC-SS (балл) Muscle power, MRC-SS (score)
9	Мужской Male	23	Острое Acute	До 10 л/нед 3 мес Up to 7 L/week 3 months	Слабость и онемение в стопах Неустойчивость при ходьбе Weakness and numbness in the feet Instability when walking	Разгибатели стоп, 4 Extensors of the feet, 4
10	Мужской Male	18	Хроническое Chronic	До 10 л/нед 12 мес Up to 10 L/week 12 months	Онемение кистей и стоп Дрожание рук Неустойчивость при ходьбе Numbness in the hands and feet Hand tremor Instability when walking	Норма Normal
11	Мужской Male	36	Хроническое Chronic	До 7 л/день Не более 6 раз Up to 7 L/day Up to 6 times	Онемение в пальцах кистей и стоп Numbness in the fingers and toes	Норма Normal
12	Мужской Male	34	Хроническое Chronic	До 10 л/мес 12 мес Up to 10 L/month 12 months	Онемение и покалывание в ногах, тяжесть в голенях Numbness and tingling in the legs, heaviness in the shins	Норма Normal

Примечание. MRC-SS – Британская шкала оценки мышечной силы, S – слева, D – справа.

Анализ тактики лечения. После установления диагноза «V₁₂-дефицитная миелополиневропатия, индуцированная регулярным употреблением закиси азота» пациентам было рекомендовано:

- полностью отказаться от употребления закиси азота, при возникновении трудностей обратиться к наркологу;
- ежедневное введение витамина V₁₂ в дозе 1000 мкг внутримышечно в течение 1 нед, далее – 1000 мкг 1 раз/нед внутримышечно в течение 4 нед, далее – 1000 мкг 1 раз/мес внутримышечно длительно (до нормализации уровня гомоцистеина) [12];
- контроль уровня гомоцистеина в динамике (1 раз в 2–3 мес) на фоне лечения;
- проведение реабилитационно-восстановительного лечения (баланстерапия, кинезиотерапия, чрескожная электронейростимуляция и др.).

Переносимость лечения была хорошей. Только в 1 случае наблюдалась выраженная аллергическая реакция (кожная сыпь) на парентеральное введение цианокобаламина, в связи с чем был рекомендован ежедневный прием витамина V₁₂ в дозе 1000 мкг внутрь

с положительным результатом, без нежелательных реакций [13].

Следует обратить внимание, что в 3 случаях пациенты возвращались к употреблению закиси азота, что сопровождалось замедлением регресса симптомов и повторным повышением уровня гомоцистеина в крови.

Динамику заболевания удалось отследить у 8 пациентов. На фоне лечения полное клинико-нейрофизиологическое восстановление через 1 год от установления диагноза и начала лечения отмечалось у 3 из 8 (37,5 %) пациентов. Легкий моторный дефицит сохранялся у 1 (12,5 %) пациента, негрубое нарушение поверхностной и глубокой чувствительности – у 5 (62,5 %) пациентов.

Обсуждение

Токсический эффект закиси азота обусловлен окислением кобальта, входящего в состав витамина V₁₂ (цианокобаламина), что приводит к необратимой инактивации последнего. Нарушение работы цианокобаламина сопровождается снижением синтеза тетрагидрофолата, увеличением уровня гомоцистеина

Окончание табл. 1
The end of table 1

Неврологический осмотр Neurological examination							
Мышечный тонус Muscle tone	Сухо-жильные рефлексы Tendon reflexes	Рефлекс Бабинского Babinski reflex	Чувствительность Sensitivity	Сенситивная атаксия Sensitive ataxia	Симптом Лермитта Lhermitte's sign	Высшие мозговые функции Higher brain functions	Дополнительно Additionally
Норма Normal	Норма Normal	+	Тактильная гипестезия в стопах Вибрационная гипестезия с уровня лодыжек Tactile hypesthesia in the feet Decreased vibration sensation from ankle level	+	–	Норма Normal	–
Норма Normal	Норма Normal	+	Тактильная гипестезия в кистях и стопах Tactile hypesthesia in the hands and feet	+	–	Эмоционально лабилен, агрессивен Emotionally labile, aggressive, judgement decline	Постуральный тремор рук Postural hand tremor
Норма Normal	Норма Normal	–	Тактильная гипестезия и снижение глубокой чувствительности с уровня голеностопных суставов Tactile hypesthesia and reduction of deep sensitivity from ankle level	+	–	Норма Normal	–
Норма Normal	Норма Normal	–	Тактильная гипестезия в стопах Tactile hypesthesia in the feet	–	–	Норма Normal	–

Note. MRC-SS – Medical Research Council Weakness Scale sums core, S – sinister, D – dexter.

и метилмалоновой кислоты. Тетрагидрофолат участвует в синтезе ДНК, в связи с чем его дефицит приводит к развитию мегалобластной анемии [14]. Было доказано, что анестезия закисью азота в течение 2 ч подавляет синтез ДНК [15]. Снижение содержания витамина В₁₂ отражается на процессах жирового обмена, что приводит к нарушению синтеза миелина и поражению центральной и периферической нервной системы [7, 16, 17].

Ранее считалось, что специфическим симптомом дефицита витамина В₁₂ является мегалобластная анемия, однако в настоящий момент известно, что классическая пернициозная анемия составляет не более 13–15 % всех случаев дефицита цианокобаламина и, скорее всего, является результатом длительного существования этого дефицита, который осложняется гемолизом [18]. Доказано, что единственным клиническим симптомом дефицита витамина В₁₂ может быть неврологическая дисфункция, представленная различными нарушениями: подострой комбинированной дегенерацией задних и боковых канатиков спинного мозга (фуникулярный миелоз), сенсомоторной поли-

невропатией, невропатией зрительного нерва, различными когнитивными расстройствами [18–24].

Для В₁₂-ассоциированной полиневропатии характерно быстрое (острое или подострое) развитие симптоматики, что встречалось в 66,7 % описанных нами случаев, что требует дифференциальной диагностики с полиневропатиями иного генеза, в том числе с синдромом Гийена–Барре [8, 25–27] (см. рисунок).

Согласно систематическому обзору, опубликованному в 2016 г., основными жалобами среди пациентов с интоксикацией «веселящим газом» являются онемение, парестезии и слабость. Некоторые пациенты отмечают нарушение походки или координации, трудности при передвижении, эпизоды падений. Реже встречаются расстройства мышления, тазовые нарушения, эректильная дисфункция, симптом Лермитта [28]. Анализ типологии неврологических нарушений в нашей группе пациентов соответствует опубликованному в 2016 г. данным.

В отдельных случаях в спектре неврологических симптомов, возникающих на фоне интоксикации закисью азота, могут встречаться дискинезии. Псевдоатетоидные

Таблица 2. Результаты параклинического обследования 12 пациентов, длительно употреблявших закись азота
Table 2. Paraclinical examination results of 12 long-term nitrous oxide users

Пациент Patient	Лабораторные исследования Laboratory tests		ЭНМГ ENMG	МРТ шейного отдела позвоночника MRI of the cervical spine	Катамнез (наблюдение в течение 1 года) Catamnesis (follow-up for 1 year)
	В ₁₂ (норма 200–900 пг/л) В ₁₂ (normal 200–900 pg/L)	Гомоцистеин (норма <15,0 мкмоль/л) Homocysteine (normal <15,0 μmol/L)			
1	250	17	Умеренно выраженный сенсомоторный невралный уровень поражения нижних конечностей смешанного, но преимущественно аксонального характера Moderate sensorimotor predominantly axonal dysfunction in the lower limbs	Не проводилась Not done	Нет данных No data
2	64	19	Сенсорный невралный уровень поражения нижних конечностей аксонального характера Sensory axonal dysfunction in the lower limbs	Норма Normal	Сохраняются легкие нарушения глубокой чувствительности Mild deep sensitivity disorders persist
3	302	14	Генерализованный сенсомоторный невралный уровень поражения аксонального характера, более выраженный в нижних конечностях Generalized sensorimotor axonal dysfunction, more marked in the lower limbs	Норма Normal	Регресс двигательных нарушений в течение 6 мес Сохраняются легкие нарушения поверхностной чувствительности Regression of motor disturbances for 6 months Mild superficial sensitivity disorders persist
4	276	18	Норма Normal	Норма Norm	Нет данных No data
5	298	120	Умеренно выраженный генерализованный сенсомоторный невралный уровень поражения смешанного, но преимущественно аксонального характера, более выраженный в нижних конечностях Moderate, generalized, sensorimotor predominantly axonal dysfunction, more marked in the lower limbs	Норма Normal	Полное восстановление в течение 1 года Complete recovery for 1 year
6	183	22	Грубый генерализованный сенсомоторный невралный уровень поражения аксонального характера Severe, generalized sensorimotor axonal dysfunction	Гиперинтенсивный магнитно-резонансный сигнал от задних столбов спинного мозга С2–С7 Hyperintense magnetic resonance signal from the posterior columns of the spinal cord C2–C7	Сохраняется легкий нижний дистальный парез и болевая гиперестезия в стопах Mild lower distal paraparesis and pain hyperesthesia in the feet persist
7	170	84	Умеренно выраженный сенсомоторный невралный уровень поражения нижних конечностей аксонального характера Moderate sensorimotor axonal dysfunction in the lower limbs	Не проводилась Not done	Регресс двигательных нарушений Сохраняются легкие нарушения поверхностной и глубокой чувствительности Regression of motor disturbances Mild superficial and deep sensitivity disorders persist

Окончание табл. 2

The end of table 2

Пациент Patient	Лабораторные исследования Laboratory tests		ЭНМГ ENMG	МРТ шейного отдела позвоночника MRI of the cervical spine	Катамнез (наблюдение в течение 1 года) Catamnesis (follow-up for 1 year)
	В ₁₂ (норма 200–900 пг/л) В ₁₂ (normal 200–900 pg/L)	Гомоцистеин (норма <15,0 мкмоль/л) Homocysteine (normal <15,0 μmol/L)			
8	215	23	Генерализованный сенсомоторный невралный уровень поражения аксонального характера, более выраженный в нижних конечностях Generalized sensorimotor axonal dysfunction, more marked in the lower limbs	Не проводилась Not done	Нет данных No data
9	330	28	Норма Normal	Гиперинтенсивный магнитно-резонансный сигнал от задних и боковых столбов спинного мозга C2–C6 Hyperintense magnetic resonance signal from the posterior and lateral columns of the spinal cord C2–C6	Полное восстановление в течение 1 мес Complete recovery for 1 month
10	415	18	Умеренно выраженный генерализованный сенсомоторный невралный уровень поражения смешанного, но преимущественно аксонального характера, более выраженный в нижних конечностях Moderate, generalized, sensorimotor predominantly axonal dysfunction, more marked in the lower limbs	Норма Normal	Нет данных No data
11	312	23	Норма Normal	Норма Normal	Сохраняются легкие нарушения поверхностной чувствительности Mild superficial sensitivity disorders persist
12	90	20	Норма Normal	Не проводилась Not done	Полное восстановление в течение 1 года Complete recovery for 1 year

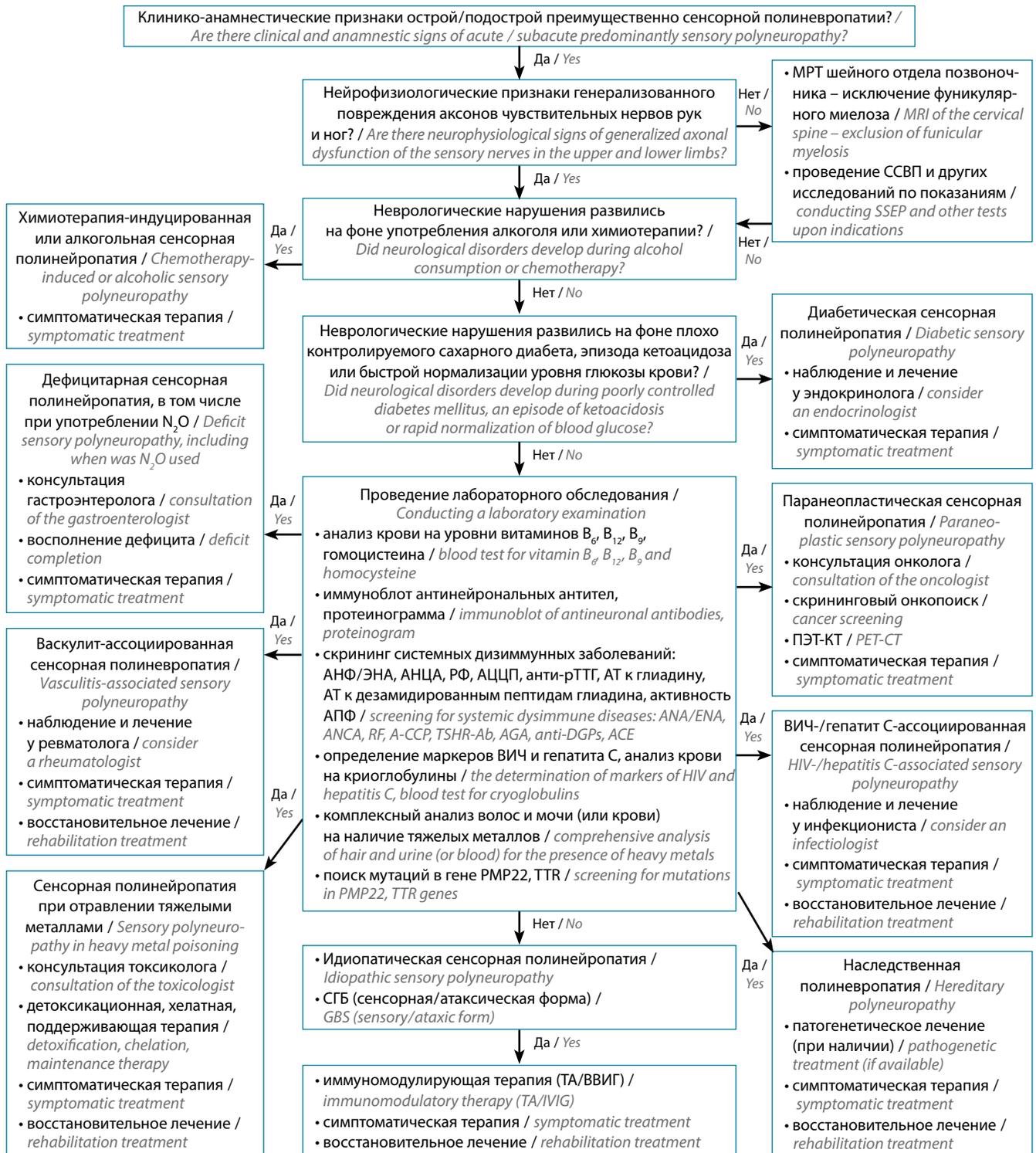
Примечание. ЭНМГ – электронейромиография, МРТ – магнитно-резонансная томография.

Note. ENMG – electroneuromyography, MRI – magnetic resonance imaging.

движения в пальцах рук, являющиеся проявлением нарушений глубокой чувствительности, описаны в нескольких клинических случаях N₂O-индуцируемой миелопатии [29–31]. Сочетание оролингвальной дистонии и псевдоатетоза у 20-летней пациентки с подострой дегенерацией спинного мозга описано Н.Ж. Chen и соавт. в 2016 г. [32]. Среди наших пациентов у 1 отмечался постуральный тремор вытянутых рук.

Как правило, неврологические осложнения возникают после хронического, длительного воздействия «веселящего газа». По результатам исследования, опу-

бликованного А. R. Winstock и соавт. в 2019 г., количество респондентов, сообщивших о возникновении стойкого онемения/покалывания в руках и ногах на фоне употребления закиси азота в течение 12 мес, в целом составило 3,3 %, при этом была выявлена строгая дозозависимая связь между риском возникновения полиневритических жалоб и употреблением N₂O [33]. Однако при наличии субклинического дефицита витамина В₁₂, который чаще встречается среди женщин репродуктивного возраста и людей, придерживающихся вегетарианской или веганской диеты, неврологическая



Дифференциальный диагноз при острой/подострой преимущественно сенсорной полинейропатии. МРТ – магнитно-резонансная томография, ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы, ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, АНФ – антинуклеарный фактор, ЭНА – экстрацируемый нуклеарный антиген, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, анти-rТТГ – антитела к рецепторам тиреотропного гормона, АТ – антитела, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, СГБ – синдром Гийена–Барре, ТА – терапевтический аферез, ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины. *Исключаются наиболее частые причины. **Возможен серонегативный вариант заболевания

Differential diagnosis in acute/subacute predominantly sensory polyneuropathy. MRI – magnetic resonance imaging, SSEP – somatosensory evoked potentials, PET-CT – positron emission tomography-computed tomography, ANA – antinuclear antibodies, ENA – extractable nuclear antigens, ANCA – anti-neutrophil cytoplasmic antibody, RF – rheumatoid factor, A-CCP – anti-antibodies to cyclic citrullinated peptides, TSHR-Ab – thyroid stimulating hormone receptor antibodies, AB – antibodies, ACE – angiotensin converting enzyme, GBS – Guillain-Barre syndrome, TA – therapeutic apheresis, IVIG – intravenous immunoglobulin. *The most common causes are excluded. **Seronegative variant of the disease is possible

симптоматика может возникнуть после одно-, двукратного эпизода интоксикации [6, 34]. В нашей выборке больных только 1 пациент употребил «веселящий газ» не более 6 раз, после чего развилась полиневритическая симптоматика. В связи с подозрением на наличие субклинического дефицита витамина B_{12} в преморбидном периоде он был дополнительно обследован у гастроэнтеролога, однако подтверждений этому предположению найти не удалось.

Для подтверждения диагноза « B_{12} -дефицитная миелополиневропатия, индуцированная регулярным употреблением закиси азота» используются лабораторные, нейрофизиологические и нейровизуализационные методы исследования разной диагностической значимости. Как показало наше наблюдение, изменений в общем анализе крови при хронической интоксикации закисью азота и индуцированном на этом фоне дефиците B_{12} , как правило, не выявляется, что не противоречит данным литературы [18, 19, 22, 28]. Определение уровня витамина B_{12} в сыворотке крови также имеет малую диагностическую значимость [21]. Отчасти причиной может являться бесконтрольное назначение в нашей стране комбинированных препаратов витаминов группы В многим больным, что не позволяет достоверно лабораторно подтвердить дефицит цианокобаламина [4]. При отсутствии убедительных данных за снижение уровня витамина B_{12} крови (<200 нг/л) рекомендуется дополнительно определять уровень его метаболитов, таких как метилмалоновая кислота и гомоцистеин, повышение уровня которых является высокоинформативным показателем функционального дефицита витамина B_{12} [13, 35, 36]. Описаны лишь редкие случаи их нормального содержания при B_{12} -дефиците [28, 37]. Повышение уровня метилмалоновой кислоты признано более специфическим маркером дефицита B_{12} , чем гомоцистеин [13, 36], однако в России, к сожалению, данное исследование в настоящий момент недоступно, в связи с чем мы ориентировались на уровень гомоцистеина. Диапазон значений гомоцистеина в нашей выборке пациентов составил от 14 до 120 мкмоль/л (норма $<15,0$ мкмоль/л), при этом гипергомоцистеинемия была зарегистрирована у подавляющего большинства (91,7 %). Важно отметить, что у пациента с содержанием гомоцистеина 120 мкмоль/л, которое значительно превышает верхнюю границу нормы, уровень витамина B_{12} находился в пределах референтных значений, что трактует необходимость совместной оценки данных показателей. Таким образом, исследование уровня гомоцистеина оказало неопределимую помощь в дифференциальной диагностике и далее выступило в качестве лабораторного мониторинга эффективности лечения.

В литературе также широко обсуждается исследование активной формы витамина B_{12} (голотранскобаламина), как более надежного индикатора статуса витамина B_{12} нежели общий кобаламин в сыворотке

крови, однако сохраняются разногласия относительно способа определения и оценки пороговых значений [13, 36, 38]. В нашем исследовании уровень голотранскобаламина не оценивался.

Стимуляционная ЭНМГ в большинстве случаев выявляет симметричный сенсорный или сенсомоторный невралный уровень поражения аксонального характера [21, 39]. В литературе описаны лишь единичные случаи первично-демиелинизирующего поражения периферических нервов [9]. Однако не всегда у пациентов с интоксикацией закисью азота определяются признаки повреждения нервов при проведении ЭНМГ [28]. Так, у 4 наших пациентов при ЭНМГ патологии выявлено не было (33,3 %). В неврологическом статусе у них преобладали нарушения поверхностной чувствительности. У части фиксировалось легкое снижение вибрационной чувствительности с уровня лодыжек и суставно-мышечного чувства в пальцах стоп. Сохранность сухожильных рефлексов отмечена у всех 4 пациентов, при этом у одного из них обнаружена гиперрефлексия.

Несмотря на обилие публикаций с описанием случаев подострой комбинированной дегенерации спинного мозга на фоне злоупотребления закисью азота [10, 32, 40–43], среди наших пациентов нейровизуализационные признаки фуникулярного миелоза были выявлены только у 2 из 8 обследованных, которым проводили МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга. В неврологическом статусе обоих пациентов была выявлена грубая сенситивная атаксия, патологический рефлекс Бабинского, у 1 – повышение сухожильных рефлексов и нарушение тазовых функций. Уровень гомоцистеина в обоих случаях примерно в 1,5 раза превышал верхнюю границу нормы. На наш взгляд, назначение МРТ шейного отдела спинного мозга целесообразно при наличии четких клинических признаков миелопатии, поскольку неврологический симптомокомплекс пациентов, употребляющих закись азота, может ограничиваться только клиническими и нейрофизиологическими признаками поражения периферической нервной системы, что отмечено и рядом других ученых [9, 28].

Терапия представляет собой полный отказ от употребления закиси азота, длительный прием цианокобаламина, а также реабилитационно-восстановительное лечение [4, 12, 13, 36, 39, 44–47]. В литературе описаны различные схемы лечения неврологических нарушений при B_{12} -дефиците:

- ежедневное введение витамина B_{12} в дозе 1000 мкг внутримышечно в течение 1 нед, далее – 1000 мкг 1 раз в неделю внутримышечно в течение 4 нед, далее – 1000 мкг 1 раз в месяц внутримышечно [12];
- ежедневное введение витамина B_{12} в дозе 1000 мкг внутримышечно в течение 1–2 нед с последующим введением этой дозы 1 раз в 1–3 мес [39, 44, 45];

- еженедельное введение витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг внутримышечно на протяжении 4 нед с последующим введением этой дозы 1 раз/мес [39];
- введение витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг внутримышечно через 1 день в течение до 3 нед или до тех пор, пока не будет отмечено никаких дальнейших улучшений [36, 46].

Парентеральный (внутримышечный) метод введения является предпочтительным у пациентов с серьезным, клинически значимым дефицитом витамина В₁₂. В отдельных случаях, при непереносимости инъекций и условии соблюдения схемы лечения пациентом, альтернативным вариантом является назначение витамина В₁₂ в дозе 1000 мкг или 2000 мкг внутрь ежедневно [13, 47]. Наблюдение за одним из наших пациентов, который ежедневно принимал витамин В₁₂ в дозе 1000 мкг внутрь, подтвердило эффективность использования пероральных форм цианокобаламина.

Лечение пациентов с устранимой причиной дефицита витамина В₁₂ (которой, несомненно, является употребление закиси азота) должно продолжаться до коррекции дефицита и разрешения симптомов [13]. Однако в литературе нет четких рекомендаций, как контролировать эффективность терапии у пациентов с неврологическими осложнениями, возникшими вследствие употребления закиси азота, и когда ее прекращать. Известно, что на фоне введения витамина В₁₂ его уровень в крови повышается независимо от эффективности лечения, в связи с чем повторное определение содержания витамина В₁₂, как правило, не требуется. Уровень гомоцистеина и метилмалоновой кислоты должен нормализоваться в течение 1-й недели от начала лечения, однако наш опыт показал, что нормализации гомоцистеинемии удастся достичь только через несколько месяцев [13, 48]. В связи с этим мы настоятельно рекомендуем определять уровень гомоцистеина

крови в динамике (1 раз в 2–3 мес) до его нормализации — в первую очередь для контроля приверженности пациента к лечению, так как характерологические особенности данной группы определяют риск возвращения к вдыханию закиси азота, что крайне негативно влияет на эффективность лечения. Мы отменяли введение витамина В₁₂ при нормализации уровня гомоцистеина и прекращении дальнейшей положительной динамики.

Неврологическое восстановление требует некоторого времени: улучшение, как правило, начинается с 1-й недели лечения, а полный регресс симптомов происходит в течение 3–6 мес. Пациенты с замедленным темпом восстановления должны быть направлены на реабилитацию. Остаточный неврологический дефицит, сохраняющийся более 6 мес, наблюдается примерно у 6 % и будет, скорее всего, необратимым. Важно, что резидуальные явления, как правило, напрямую связаны с задержкой диагностики и патогенетической терапии [48].

Заключение

Настороженность в отношении употребления закиси азота должна быть во всех случаях преимущественно сенсорной полиневропатии с острым или подострым развитием у лиц молодого и среднего возраста. Тщательный сбор анамнеза (прицельный опрос на факт употребления закиси азота) и проведение диагностических тестов (исследование уровня гомоцистеина, при возможности — метилмалоновой кислоты) позволяют не пропустить дефицит витамина В₁₂, эффективность лечения последствий которого при своевременной верификации и верной коррекции достаточно высока. Рекомендуется регулярно проводить мониторинг уровня гомоцистеина в крови на фоне лечения (с целью достижения его нормализации).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Опимах И.В. Кураре, «веселящий газ», кокаин и другие. История анестезии. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2013;4(14):92–7. [Opimakh I.V. Curare, “laughing gas”, cocaine and more. The history of anesthesia. Meditsinskie tehnologii. Otsenka i vybor = Medical technologies. Assessment and choice 2013;4(14):92–7. (In Russ.)].
2. Wu L.T., Pilowsky D.J., Schlenger W.E. Inhalant abuse and dependence among adolescents in the United States. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43(10):1206–14. DOI: 10.1097/01.chi.0000134491.42807.a3. PMID: 15381887.
3. van Amsterdam J., Nabben T., van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: prevalence and risks. Regul Toxicol Rharmacol 2015;73(3):790–6. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.10.017. PMID: 26496821.
4. Супонева Н.А., Гришина Д.А., Легостаева Л.А. и др. Хроническая интоксикация «веселящим газом» (закисью азота) — причина В₁₂-дефицитной миелополлиневропатии у лиц молодого возраста. Нервно-мышечные болезни 2016;6(4):37–45. [Suponeva N.A., Grishina D.A., Legostaeva L.A. et al. Chronic intoxication with “laughing gas” (nitrous oxide) as a cause of B12 deficiency myelopolyneuropathy in young adults. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2016;6(4):37–45. (In Russ.)]. DOI: 10.17 650 / 2222-8721-2016-6-4-37-45.
5. Nevins M.A. Neuropathy after nitrous oxide abuse. JAMA 1980;244(20):2264. PMID: 6253695.
6. Kinsella L.J., Green R. “Anesthesia paresthetica”: nitrous oxide-induced cobalamin deficiency. Neurology 1995;45(8):1608–10. DOI: 10.1212/wnl.45.8.1608. PMID: 7644061.
7. Richardson P.G. Peripheral neuropathy following nitrous oxide abuse. Emerg Med Australas 2010;22(1):88–90. DOI: 10.1111/j.1742-6723.2009.01262.x. PMID: 20152009.
8. Alt R.S., Morrissey R.P., Gang M.A. et al. Severe myeloneuropathy from acute high-dose nitrous oxide (N₂O) abuse. J Emerg Med 2011;41(4):378–80. DOI: 10.1016/j.jemermed.2010.04.020. PMID: 20605391.

9. Thompson A.G., Leite M.I., Lunn M.P., Bennett D.L. Whippits, nitrous oxide and the dangers of legal highs. *Pract Neurol* 2015;15(3):207–9. DOI: 10.1136/practneurol-2014-001071. PMID: 25977272.
10. Dong X., Ba F., Wang R., Zheng D. Imaging appearance of myelopathy secondary to nitrous oxide abuse: a case report and review of the literature. *Int J Neurosci* 2019;129(3):225–9. DOI: 10.1080/00207454.2018.1526801. PMID: 30234413.
11. Preston D.C., Shapiro B.E. *Electromyography and neuromuscular disorders*. Third edition. Elsevier Health Sciences, 2012. Pp. 664.
12. Briani C., Dalla Torre C., Citton V. et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013; 5(11):4521–39. DOI: 10.3390/nu5114521. PMID: 24248213.
13. Hunt A., Harrington D., Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ* 2014;349:g5226. DOI: 10.1136/bmj.g5226.
14. Nunn J.F., Chanarin I., Tanner A.G. et al. Megaloblastic bone marrow changes after repeated nitrous oxide anaesthesia. Reversal with folinic acid. *Br J Anaesth* 1986;58(12):1469–70. DOI: 10.1093/bja/58.12.1469. PMID: 3491617.
15. Amos R.J., Amess J.A., Hinds C.J. et al. Incidence and pathogenesis of acute megaloblastic bone-marrow change in patients receiving intensive care. *Lancet* 1982;2:835–8. DOI: 10.1016/s0140-6736(82)90808-x. PMID: 6126709.
16. Wong S.L., Harrison R., Mattman A. et al. Nitrous oxide (N₂O)-induced acute psychosis. *Can J Neurol Sci* 2014;41(5): 672–4. DOI: 10.1017/cjn.2014.30. PMID: 25373825.
17. Garakani A., Welch A.K., Jaffe R.J. et al. Psychosis and low cyanocobalamin in a patient abusing nitrous oxide and cannabis. *Psychosomatics* 2014;55(6): 715–9. DOI: 10.1016/j.psych.2013.11.001. PMID: 24367897.
18. Перекатова Т.Н., Остроумова М.Н. Еще раз о дефиците витамина В₁₂. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2009;2(1):185–95. [Perekatova T.N., Ostroumova M.N. Once again about the vitamin B12 deficiency. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical hematology oncology. Basic research and clinical practice* 2009;2(1):185–95. (In Russ.)].
19. Lindenbaum J., Heaton E.B., Savage D.G. et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318(26):1720–8. DOI: 10.1056/NEJM198806303182604. PMID: 3374544.
20. Зырина Г.В. О неврологических проявлениях В₁₂-дефицитной анемии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014;8(1):17–21. [Zyrina G.V. Neurological manifestation of vitamin B₁₂-deficiency anemia. *Annaly Klinicheskoy i experimentalnoy neurologii = Annals of clinical and experimental neurology* 2014;8(1):17–21. (In Russ.)].
21. Franques J., Chiche L., De Paula A.M. et al. Characteristics of patients with vitamin B12-responsive neuropathy: a case series with systematic repeated electrophysiological assessment. *Neurol Res* 2019;41(6):569–76. DOI: 10.1080/01616412.2019.1588490. PMID: 30887907.
22. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Дамбаева О.Ц. и др. Гипервитаминоз В₁₂ – новый маркер и предиктор прогностически неблагоприятных заболеваний. *Терапевтический архив* 2019;91(8):160–7. [Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Dambaeva O.Ts. et al. Hypervitaminosis B12 – a new marker and predictor of prognostically unfavorable diseases. *Terapevticheskij arkhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(8):160–7. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.08.000378.
23. Камчатнов П.Р., Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина В₁₂, фолиевой кислоты и гиперомоцистеинемии. *Клиницист*. 2015;9(1):18–23. [Kamchatnov P.R., Damulin I.V. Cognitive impairment in vitamin B12 and folic acid deficiencies and hyperhomocysteinemia. *Klinicist = Clinician* 2015;9(1):18–23 (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-18-2.
24. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Шульпекова Ю.О., Андреев Е.А. Неврологические расстройства при дефиците витамина В₁₂. *Терапевтический архив* 2019;91(4):122–9. [Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Shulpekova Yu.O., Andreyev E.A. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Terapevticheskij arkhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(4):122–9. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000116.
25. Saperstein D.S., Wolfe G.I., Gronseth G.S. et al. Challenges in the identification of cobalamin-deficiency polyneuropathy. *Arch Neurol* 2003;60(9): 1296–330. DOI: 10.1001/archneur.60.9.1296. PMID: 12975298.
26. Silvestri N.J. *Neuromuscular disorders: a symptoms and signs approach to differential diagnosis and treatment*. Demos Medical, 2017. P. 240.
27. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А. Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения. Москва: Горячая линия-телеком, 2019. 248 с. [Piradov M.A., Suponeva N.A., Grishina D.A. *Polyneuropathies: algorithms for diagnosis and treatment*. Moscow: Goryachaya liniya-telecom, 2019. 248 p. (In Russ.)].
28. Garakani A., Jaffe R.J., Savla D. et al. manifestations of nitrous oxide abuse: a systematic review of the case literature. *Am J Addict* 2016;25(5):358–69. DOI: 10.1111/ajad.12372. PMID: 27037733.
29. Stafford A., Osman C. Teaching Video NeuroImages: A 20-year-old man with distal paresthesia. *Neurology* 2019;92(2):e170. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006728.
30. Diamond A.L., Diamond R., Freedman S.M., Thomas F.P. “Whippits”-induced cobalamin deficiency manifesting as cervical myelopathy. *J Neuroimaging* 2004;14(3):277–80. DOI: 10.1177/1051228404264956. PMID: 15228771.
31. Massey T.H., Pickersgill T.T., Peall K.J. Nitrous oxide misuse and vitamin B12 deficiency. *BMJ Case Rep* 2016; bcr2016215728. DOI: 10.1136/bcr-2016-215728. PMID: 27247211.
32. Chen H.J., Huang C.S. Nitrous oxide-induced subacute combined degeneration presenting with dystonia and pseudoathetosis: a case report. *Acta Neurol Taiwan* 2016;25(2):50–5. PMID: 27854092.
33. Winstock A.R., Ferris J.A. Nitrous oxide causes peripheral neuropathy in a dose dependent manner among recreational users. *J Psychopharmacol* 2020;34(2):229–36. DOI: 10.1177/0269881119882532. PMID: 31679459.
34. Allen L.H. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr* 2009;89(2): 693S–6S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26947A. PMID: 19116323.
35. Роуз М.Дж., Берлинер Н. Эритроциты. Патофизиология крови. Под ред. Ф.Дж. Шиффмана. Бинном, 2000. 448 с. [Rouz M.J., Berliner N. *Erythrocytes. Pathophysiology of blood*. Ed. F.J. Schiffman Binom, 2000. 448 p. (In Russ.)].
36. Devalia V., Hamilton M., Molloy A. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol* 2014;166:496–513. DOI: 10.1111/bjh.12959.
37. Wolfenbutter B.H.R., Wouters H.J.C.M., Heiner-Fokkema M.R., van der Klauw M.M. The many faces of cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019;3(2):200–14. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002. PMID: 31193945.
38. Allen L.H., Miller J.W., de Groot L. et al. Biomarkers of nutrition for development (BOND): vitamin B-12 review. *J Nutr* 2018;148(4):1995S–2027S. DOI: 10.1093/jn/nxy201. PMID: 30500928.
39. Hammond N., Wang Y., Dimachkie M.M., Barohn R.J. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin* 2013;31(2):477–89. DOI: 10.1016/j.ncl.2013.02.002. PMID: 23642720.
40. Keddie S., Adams A., Kelso A.R.C. et al. No laughing matter: subacute degeneration of the spinal cord due to nitrous oxide inhalation. *J Neurol* 2018;265(5):1089–095.

- DOI: 10.1007/s00415-018-8801-3.
PMID: 29502317.
41. Yuan J.L., Wang S.K., Jiang T., Hu W.L. Nitrous oxide induced subacute combined degeneration with longitudinally extensive myelopathy with inverted V-sign on spinal MRI: a case report and literature review. *BMC Neurol* 2017;17(1):222. DOI: 10.1186/s12883-017-0990-3. PMID: 29282001.
42. Lan S.Y., Kuo C.Y., Chou C.C. Recreational nitrous oxide abuse related subacute combined degeneration of the spinal cord in adolescents – a case series and literature review. *Brain Dev* 2019;41(5):428–35. DOI: 10.1016/j.braindev.2018.12.003. PMID: 30611595.
43. Ilnczky J., Jelencsik I., Kenez J. et al. MR findings in subacute combined degeneration of the spinal cord caused by nitrous oxide anaesthesia – two cases. *Eur J Neurol* 2002;9(1):101–4. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2002.00336.x. PMID: 11784385.
44. Schwendimann R.N. Metabolic, nutritional, and toxic myelopathies. *Neurol Clin* 2013;31(1):207–18. DOI: 10.1016/j.ncl.2012.09.002. PMID: 23186901.
45. Oh R., Brown D.L. Vitamin B₁₂ deficiency. *Am Fam Physician* 2003;67(5):979–86. PMID: 12643357.
46. Langan R.C., Goodbred A.J. Vitamin B12 deficiency: recognition and management. *Am Fam Physician* 2017;96(6):384–9. PMID: 28925645.
47. Stabler S.P. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149–60. DOI: 10.1056/NEJMcп1113996. PMID: 23301732.
48. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112:2214–21. DOI: 10.1182/blood-2008-03-040253.

Вклад авторов

Н.А. Супонева: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, окончательное утверждение текста рукописи;
 Д.А. Гришина: сбор клинических данных, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи;
 Д.А. Грозова: поиск и обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 Н.В. Белова: сбор клинических данных, поиск и обзор публикаций по теме статьи;
 М.А. Гинзберг, А.С. Ризванова, М.А. Пирадов: сбор клинических данных, анализ данных.

Authors' contributions

N.A. Suponeva: development of research design, writing the text of the manuscript, final approval of the text of the manuscript;
 D.A. Grishina: clinical data collection, data analysis and interpretation, manuscript text editing;
 D.A. Grozova: search and review of publications on the topic of an article, writing the text of the manuscript;
 N.V. Belova: clinical data collection, search and review of publications on the topic of an article;
 M.A. Ginzberg, A.S. Rizvanova, M.A. Piradov: clinical data collection, data analysis.

ORCID авторов / ORCID authors'

Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
 Д.А. Гришина / D.A. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>
 Д.А. Грозова / D.A. Grozova: <https://orcid.org/0000-0003-1453-2393>
 Н.В. Белова / N.V. Belova: <https://orcid.org/0000-0003-0792-5332>
 М.А. Гинзберг / M.A. Ginzberg: <https://orcid.org/0000-0003-4728-1498>
 А.С. Ризванова / A.S. Rizvanova: <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>
 М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Financing. The research was carried out in the framework of the National assignment for the Research Center of Neurology, Moscow.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 8-7/17 от 14.09.2018 г.).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the local ethic committee of Research Center of Neurology (protocol 8-7/17 dates 14.09.2018).

Статья поступила: 06.05.2020. **Принята к публикации:** 31.10.2020.

Article submitted: 06.05.2020. **Accepted for publication:** 31.10.2020.