

О неврологических проявлениях В₁₂-дефицитной анемии

Г.В. Зырина

ГБОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздрава России

Целью работы явилось изучение частоты и характера неврологических проявлений В₁₂-дефицитной анемии. Наблюдалось 52 больных, из которых неврологические проявления фуникулярного миелоза имелись у 30 (57%). Наиболее часто были выявлены нарушения чувствительности, изменение ахилловых и коленных рефлексов, нарушения походки. Полное исчезновение неврологических проявлений В₁₂-дефицитной анемии возможно только при легкой степени фуникулярного миелоза.

Ключевые слова: В₁₂-дефицитная анемия, фуникулярный миелоз.

В₁₂-дефицитная анемия (перцинозная анемия или болезнь Аддисон-Бирмера) – относительно редкое заболевание, обусловленное недостатком в организме витамина В₁₂. Типичная клиническая картина В₁₂-дефицитной анемии складывается из трех синдромов: анемического, поражения желудочно-кишечного тракта и разнообразных расстройств нервной системы, которые в целом соответствуют фуникулярному миелозу.

Однако нередко встречаются больные, у которых в клинической картине В₁₂-дефицитной анемии доминирует синдром поражения нервной системы, что, естественно, вынуждает их обратиться за помощью к неврологу. В этих случаях от последнего зависит правильная диагностика заболевания и дальнейшее лечение, поскольку поспешное назначение им витамина В₁₂ очень быстро приводит к исчезновению из костного мозга мегалобластов, которые являются патогномичным признаком перцинозной анемии. Это затрудняет распознавание истинной природы неврологических нарушений [2, 6]. С сожалением следует признать, что до настоящего времени неврологические проявления В₁₂-дефицитной анемии не систематизированы и не имеют четкого описания.

Поставлена **цель:** описать и систематизировать неврологические проявления у больных В₁₂-дефицитной анемией и сопоставить их с другими признаками заболевания.

Материал и методы

В течение 7 лет совместно с гематологами обследовано 52 больных с впервые выявленной В₁₂-дефицитной анемией (20 мужчин, 32 женщины, средний возраст – 64,3 года). Диагноз был верифицирован клинически, подтвержден исследованием пунктата костного мозга. Специально следует отметить, что у всех больных в пунктате костного мозга были обнаружены мегалобласты.

Всем больным было проведено тщательное неврологическое исследование с привлечением в необходимых случаях электроэнцефалографии (18 больных), электронейромиографии (25), магнитно-резонансной или компьютерной томографии (10), эзофагогастродуоденоскопии (29). Согласно классификации П.М. Альперина и Ю.Г. Митерева [1], анемия легкой степени тяжести (Hb – 110–90 г/л) имелась у 13 больных, средней степени (Hb –

89–70 г/л) – у 29 и тяжелая анемия (Hb – 69 г/л и ниже) – у 10 больных.

Следует отметить, что среди обследованных больных не было строгих вегетарианцев, пациентов, перенесших гастрэктомию, страдающих болезнью Крона, глистной инвазией (дифиллоботриоз), лиц, длительно принимающих лекарственные препараты (аминосалициловая кислота, неомицин и др.), а также лечившихся инъекциями витамина В₁₂. Сказанное позволяло исключить симптоматический характер В₁₂-дефицитной анемии и ее цитологически неподтвержденные варианты.

Результаты и их обсуждение

При осмотре больных обращала на себя внимание соломенно-желтая окраска кожных покровов и склер (38; 73%). При этом частота выявления этого симптома отчетливо нарастала с увеличением тяжести анемии. Нормальный индекс массы тела (18,5–24,9 кг/м²) встретился у 29 больных, сниженный (<18,5 кг/м²) – у одного, повышенный (>25,0 кг/м²) – 22 больных. Это соответствует наблюдениям Л.И. Идельсона [4] и в целом свидетельствует, что истощение среди больных В₁₂-дефицитной анемией, несмотря на наличие тяжелого заболевания, встречается относительно редко.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта имелись у большинства больных и были достаточно специфичны. Так, жалобы на тяжесть или боли в эпигастральной области, на отрыжку, тошноту, снижение аппетита как субъективные проявления атрофического гастрита имелись у 37 (71,1%) больных. Последнее было подтверждено при эзофагогастродуоденоскопии и биопсии слизистой. Особо следует отметить наличие у части больных глоссита (язык Гюнтера; 19; 36,5%) – язык малиновой окраски со сглаженными сосочками («лакированный»). У части больных (8; 15,4%), помимо этого, на кончике и краях языка имелись участки воспаления с эрозиями. У 13 (25%) больных пальпировалась селезенка, у 10 (19,2%) наблюдалось увеличение размеров печени.

Со стороны сердечно-сосудистой системы выявлялось расширение границ относительной сердечной тупости влево (на 1–2 см), наклонность к тахикардии (средняя частота сердечных сокращений – 79,8 в 1 мин) и артериальной гипотонии (110/70 – 100/60 мм рт. ст.).

В крови у обследованных больных обычно выявлялась гиперхромная (43; 82,7%), реже нормохромная анемия (9; 17,3%), умеренная лейкопения и тромбоцитопения. Со стороны эритроцитов отмечался анизоцитоз, макроцитоз и наличие в них остатков ядра (тельца Жолли и кольца Кебота). Количество ретикулоцитов было снижено или нормально. Нередко выявлялись эритрокариоциты.

В костном мозге обнаруживалось раздражение красного ростка, а также выявлялись мегалобласты, характерный признак перцинозной анемии.

На основании представляемых жалоб и результатов объективного неврологического обследования все больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 22 (43%) больных, которые предъявляли жалобы на общую слабость, одышку при физической нагрузке, быструю утомляемость, головокружение, т.е. жалобы, характерные для анемии, однако субъективные и объективные знаки, указывающие на поражение нервной системы, у них отсутствовали. Необходимо отметить, что большинство этих больных (18) обратилось первоначально к терапевту.

Во 2-ю группу вошло 30 (57%) больных, у которых наряду с указанными выше жалобами имелись также субъективные и объективные проявления, типичные для фуникулярного миелоза. Следует отметить, что если больные 1-й группы предъявляли жалобы на общую слабость, то пациенты 2-й, как правило, к этому добавляли, что их преимущественно беспокоит слабость в ногах и руках.

Сопоставление больных 1-й и 2-й групп в зависимости от тяжести анемии не выявило какой-либо закономерности. Так, анемия легкой степени тяжести имела в 1-й и 2-й группах соответственно в 5 и 7 случаях, средней степени — в 13 и 16 и тяжелая анемия в 4 и 6 случаях. Подобная ситуация отмечена и другими исследователями [1, 3, 4]. Сказанное позволяет полагать, что в возникновении неврологических проявлений перцинозной анемии основную роль играет не столько тяжесть анемии, сколько ее длительность. Однако судить о длительности указанной патологии врачу всегда затруднительно. Обычно к постепенно нарастающей анемии больные хорошо адаптируются и обращаются к врачу, когда их компенсаторные возможности исчерпаны или когда появляются неврологические нарушения.

И далее, как свидетельствуют приведенные данные, появление признаков поражения нервной системы не является облигатным проявлением В₁₂-дефицитной анемии. Они возникают лишь у 57% больных и для их появления необходимы, по-видимому, какие-то дополнительные условия, а не только сам дефицит витамина В₁₂. Частота субъективных и объективных неврологических расстройств, выявленных у 30 больных перцинозной анемией, представлена в табл. 1.

Особый интерес представляют больные 2-й группы, среди которых, кстати, первоначально к неврологу за помощью обратилось 12 пациентов. Необходимо сказать, что неврологи увидели необычность состояния больного, при котором неврологическая симптоматика в целом не соответствовала той, которая характерна для «банального» поражения нервной системы. Это заставило их воздержаться от стандартного назначения витамина В₁₂, продолжить обследование и в конечном итоге поставить правильный диагноз.

таблица 1: Частота основных неврологических симптомов у больных В₁₂-дефицитной анемией (n и %).

Симптом субъективный (жалоба)	Всего	%
Слабость в конечностях:		
в ногах	18	60
в руках	8	36,9
Парестезии:	25	83,3
в руках и ногах	14	46,6
только в ногах	10	33,3
только в руках	1	3,3
Боли в конечностях:		
в ногах	6	20
в руках	6	20
Неуверенность при ходьбе	12	40
Симптом Лермитта	5	16,7
Симптом объективный		
Нарушение чувствительности:	30	100
тактильной	10	33,3
болевой	4	13,3
глубокой	15	50
вибрационной	28	93,3
Атаксия при ходьбе	12	40
Неустойчивость в позе Ромберга	11	36,6
Нарушение коленных рефлексов:		
оживление	6	20
снижение или отсутствие	10	33,3
асимметрия	2	6,7
Положительный симптом Бабинского	3	10
Клонус стоп	2	6,6

Можно полагать, что, напротив, слишком поспешное назначение больным с, казалось бы, бесспорным поражением периферической нервной системы витамина В₁₂ делает постановку правильного диагноза в последующем весьма затруднительным, поскольку распознавание фуникулярного миелоза без наличия анемии и мегалобластов в пунктате костного мозга практически невозможно. Кстати, следует заметить, что непосредственное определение концентрации витамина В₁₂ в крови недостаточно информативно в диагностике перцинозной анемии.

В табл. 1 приведена частота выявления основных неврологических симптомов у больных В₁₂-дефицитной анемией. Представленные данные позволяют, с одной стороны, считать, что неврологическая симптоматика, которая может встретиться у больных В₁₂-дефицитной анемией, достаточно разнообразна, а с другой, высказаться о наиболее значимых клинических признаках фуникулярного миелоза, характерного осложнения этой патологии. Если говорить о специфических субъективных проявлениях фуникулярного миелоза, а именно, слабость в конечностях, парестезии, боли в них и симптом Лермитта, то однозначно можно отметить, что первые два признака имеют первостепенное значение в диагностике, поскольку встретились у подавляющего числа больных. Необходимо подчеркнуть, что парестезии обычно возникали спонтанно, были длительными и, как правило, симметричными. При этом следует отметить, что все указанные субъективные проявления касались преимущественно нижних конечностей.

Надо подчеркнуть, что жалоба на парестезии в конечностях была не только самой частой, но, судя по анамнезу, она была, пожалуй, и самой ранней. Нередко больные длительное время не придавали значения этим ощущениям, и только прогрессирование заболевания и появление других признаков заставляло их обратиться к врачу.

Что же касается симптома Лермитта, то следует обратить внимание, что, хотя он встречался относительно редко и возникал обычно при резком наклоне головы вперед, но внезапное и сильное ощущение прохождения «электрического тока» по всей длине позвоночника с переходом иногда на руки и ноги, производило на больных тягостное впечатление.

Из объективных признаков фуникулярного миелоза наибольшего внимания заслуживает нарушение чувствительности, которое было выявлено у абсолютного большинства больных. При этом наиболее редко наблюдалась болевая гипестезия (13,3%), тактильная – у 1/3 больных, тогда как вибрационная была нарушена практически у всех пациентов. Можно полагать, что эти особенности нарушения чувствительности могут быть с успехом использованы при диагностике этой патологии.

Касаясь рефлексов с конечностей, следует отметить, что они были нарушены (отсутствовали или резко снижены) практически только на ногах и касались коленных и ахилловых рефлексов. Такие симптомы, как астереогноз, положительный симптом Бабинского и клонус стоп, встречались относительно редко и только у больных с наличием других ярко выраженных проявлений фуникулярного миелоза.

Важнейшей особенностью выявленных неврологических симптомов была их симметричность и преимущественное поражение нижних конечностей, что, несомненно, может иметь значение в дифференциальной диагностике.

Атаксия при ходьбе встретилась в 40% случаях и наблюдалась в основном у больных со значительными неврологическими проявлениями фуникулярного миелоза, преимущественно в нижних конечностях. С этим же отчасти связана и неустойчивость в позе Ромберга (36,6%).

Изредка может наблюдаться у таких больных снижение остроты зрения с формированием центральной скотомы, отсутствие обоняния и вкуса, нарушение деятельности сфинктеров [7, 8]. Однако среди обследованных больных указанные симптомы не встретились.

Особого рассмотрения требуют нервно-психические нарушения у больных фуникулярным миелозом. У наблюдавшихся больных указанные расстройства были достаточно разнообразны: повышенная раздражительность, апатия, сонливость, подозрительность. В литературе [6, 8, 13] указывается, что иногда у больных В₁₂-дефицитной анемией могут наблюдаться психозы со спутанностью сознания, галлюцинации как зрительные, так и слуховые, деменция. У наблюдавшихся больных подобные расстройства психики не выявлялись.

На электроэнцефалограмме у половины (9) обследованных больных имелись неспецифические патологические изменения, которые не коррелировали ни с тяжестью анемии, ни с выраженностью неврологических проявлений заболе-

вания. Не было выявлено каких-либо особых изменений на томограммах головного и спинного мозга, сделанных с помощью магнитно-резонансной или компьютерной томографии.

Особо стоит вопрос о наличии у больных В₁₂-дефицитной анемией, осложненной фуникулярным миелозом, полиневропатии. При этом последняя рассматривается как обособленное состояние нервной системы, которое встречается при фуникулярном миелозе в 30–70% случаев [9, 11, 12]. Полученные нами данные позволяют со всей определенностью считать, что четкая клиника полиневропатии имела у 11 (37%) больных из 30. У них выявлялись все классические клинические признаки полиневропатии, а именно, начало проявлений с нижних конечностей, парестезии, исчезновение или резкое снижение ахилловых рефлексов, уменьшение чувствительности по типу носков на ногах или перчаток на руках. Наличие полиневропатии было верифицировано с помощью электронейромиографии, обнаружившей признаки аксональной, преимущественно сенсорной и сенсомоторной полиневропатии. Однако следует отметить, что изолированная полиневропатия имела только у 2 больных, тогда как у остальных 9 она проявлялась на фоне других признаков фуникулярного миелоза.

Нам представляется, что возникновение полиневропатии у больных перцинозной анемией не является каким-либо особым поражением нервной системы, а является достаточно частым проявлением клиники фуникулярного миелоза.

На основании имеющихся клинических данных можно определенно сказать, что фуникулярный миелоз у больных перцинозной анемией первоначально проявляется появлением парестезий и снижением вибрационной чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей. Постепенно присоединяются и другие субъективные и объективные признаки этой патологии. Однако пока не появилось изменений походки, которой обычно всегда сопутствуют значимые патологические знаки и, прежде всего, отсутствие или резкое снижение ахилловых или коленных рефлексов, можно говорить о легкой степени тяжести фуникулярного миелоза. Видимое нарушение походки, по-видимому, можно рассматривать как основной (ведущий) признак, свидетельствующий о средней степени тяжести этой патологии. О тяжелом фуникулярном миелозе [6, 10, 12] можно, вероятно, говорить в тех случаях, когда больные теряют способность самостоятельно передвигаться, нуждаются в постороннем уходе и у них появляются серьезные изменения со стороны центральной нервной системы вплоть до развития деменции. Надо полагать, что в этом случае дегенеративные изменения распространяются и на головной мозг. Среди наших больных подобных случаев не встретилось.

Учитывая сказанное, можно считать, что среди 32 наблюдавшихся больных В₁₂-дефицитной анемией, осложненной фуникулярным миелозом, у 18 (60%) имелось легкое поражение нервной системы, а у 12 (40%) – средней тяжести.

Несмотря на то, что сложилось достаточно четкое впечатление о стадийности развития фуникулярного миелоза, все-таки о конкретной клинической картине этой патологии высказаться затруднительно, поскольку у каждого больного был как бы свой индивидуальный набор патоло-

гических признаков и степени их выраженности. Этот парадокс, как нам представляется, находит свое объяснение в сущности патогенеза фуникулярного миелоза, в основе которого лежит нарушение синтеза в организме метионина, в создании которого участвуют витамин В₁₂. Как известно, при этой патологии происходит поражение задних и боковых столбов спинного мозга. К признакам патологии задних столбов относятся расстройства глубокой чувствительности, атаксия, исчезновение сухожильных рефлексов. Поражение боковых столбов вызывает слабость конечностей с повышением сухожильных рефлексов, патологические пирамидные знаки, повышение мышечного тонуса. В целом из признаков, свидетельствующих о степени вовлечения в патологический процесс задних и боковых столбов спинного мозга, складывается неврологическая картина фуникулярного миелоза. Поскольку при перцинозной анемии дегенеративные изменения в указанных отделах мозга возникают не одновременно и не протекают равномерно, скорее всего, и объясняет разнообразие клинических проявлений фуникулярного миелоза.

В настоящее время лечение больных перцинозной анемией хорошо отработано и сводится к назначению витамина В₁₂. Нами использовалась методика, предложенная гематологами [8] — 1000 мкг витамина В₁₂ внутримышечно ежедневно. После полной нормализации показателей крови (обычно в течение 4–5 нед.) переходили на закрепляющую терапию (цианокобаламин по 1000 мкг еженедельно в течение 2 мес.), а далее на поддерживающую (1000 мкг 1 раз в месяц). Диспансерное наблюдение осуществлялось гематологом с консультацией невролога.

Неврологические изменения у больных, у которых проявления фуникулярного миелоза соответствовали легкой степени тяжести, исчезли практически полностью. При этом первоначально прекращались парестезии, а потом переставали регистрироваться и другие патологические знаки. При этом неврологическая реституция в среднем отставала от гематологической на 10–14 дней. Все это в целом свидетельствовало, что дегенеративные изменения в задних и боковых столбах спинного мозга в этом случае были относительно слабо выражены и, по-видимому, возникли недавно.

Список литературы

1. *Абрамов М.Г., Лопатина В.В.* Анализ ошибок в диагностике В₁₂-дефицитной анемии. *Терапевтический архив* 1989; 4: 139–143.
2. *Альперин П.М., Митерева Ю.Г.* К вопросу о классификации железодефицитных анемий. *Гематология и трансфузиология* 1983; 9: 11–14.
3. *Зырина Г.В.* Фуникулярный миелоз. — В кн. «Общие и частные вопросы медицины. Тверь. «Фактор», 2010: 145–147.
4. *Идельсон Л.И.* Мегалобластные анемии. *Терапевтический архив* 1978; 7: 139–148.
5. *Крылов А.А.* Анемия Аддисона-Бирмера: клинические проблемы в период диагностики и терапии. *Терапевтический архив*. 1991; 7: 126–128.
6. *Мамаев Н.Н., Рябов С.И.* Гематология: Руководство для врачей. Спб.: СпецЛит, 2008: 543 с.
7. *Мументалер М., Маттле Х.* Неврология. М: МЕДпресс-информ, 2009: 920.

Напротив, при фуникулярном миелозе средней степени тяжести добиться полного исчезновения неврологической симптоматики не удалось. Оставались жалобы, прежде всего на слабость в ногах, изменения походки и объективные патологические симптомы. Следовательно, успех лечения четко был связан с глубиной и, возможно, с длительностью поражения нервной системы при дефиците витамина В₁₂.

Таким образом, проявления фуникулярного миелоза регистрируются примерно у половины (57%) больных перцинозной анемией. Эти проявления весьма разнообразны, они отражают различную глубину и давность поражения нервной системы. Успех в достижении гематологической ремиссии гарантирован применением витамина В₁₂, тогда как эффективность купирования проявлений фуникулярного миелоза определяется степенью (давностью?) поражения нервной системы.

За обращением к неврологу пожилого больного с разнообразной неврологической и соматической симптоматикой и, прежде всего, с признаками анемии и поражения желудка должно обязательно следовать его углубленное обследование с консультацией гастроэнтеролога и гематолога. Только подтверждение диагноза В₁₂-дефицитной анемии или, напротив, ее полное исключение дает право на применение витамина В₁₂.

Выводы

1. Клинические проявления фуникулярного миелоза выявляются у 57% больных перцинозной анемией.
2. Неврологические признаки фуникулярного миелоза весьма разнообразны и отражают глубину поражения спинного мозга. При этом самыми ранними симптомами этой патологии являются парестезии и разнообразные нарушения чувствительности на ногах и руках.
3. Полный успех купирования витамином В₁₂ неврологических проявлений фуникулярного миелоза возможен только при легких проявлениях этой патологии.

8. *Руководство по гематологии: 3 т. Т. 3 (под ред. А.И. Воробьева)* М.: Нью-медиа-мед, 2005: 416.
9. *Супонева Н., Павлов Э.* Диагностика и базовая терапия хронических полиневропатий. *Врач* 2009; 9: 43–44.
10. *Atanassova P.A.* A case of encephalomyelopolyneuropathy in vitamin В₁₂ deficiency. *Folia Med (Plovdiv)*. 2004; 46 (4): 52–4.
11. *Brieva L., Ara J.R., Bertol V., Canellas A., del Agua C.* Polyneuropathy caused by vitamin В₁₂ deficiency secondary to chronic atrophic gastritis and giardiasis *Rev Neurol*. 1998 Jun; 26 (154): 1019–1020.
12. *Puntambekar P., Basha M.M., Zak I.T., Madhavan R.* Rare sensory and auto-nomic disturbances associated with vitamin В₁₂ deficiency. *J Neurol Sci*. 2009 Dec 15; 287 (1–2): 285–287.
13. *Saracaceanu E., Tramon A.V., Henry J.M.* An association between subcortical dementia and pernicious anemia - a psychiatric mask. *Compr Psychiatry*, 1997 Nov-Dec; 38 (6): 349–351.

Neurological manifestation of vitamin B₁₂-deficiency anemia

G.V. Zyrina

Tver State Medical Academy

Keywords: vitamin B₁₂-deficiency anemia, funicular myelosis.

Aim of this study was to learn frequency and features of neurological signs in patients with vitamin B₁₂-deficiency anemia. 52 patients were observed. 30 patients (57%) had clinical signs of funicular myelosis. It was manifested by sensory disorders,

achille and knee reflexes changes, walking disturbances. Complete reduction of neurological signs is possible only in mild grade of funicular myelosis.

Контактный адрес: Зырина Галина Виоленовна – канд. мед. наук, доц. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ТГМА. 170036, Тверь, ул. Успенского, д. 10. Тел.: +7 (4822) 53-85-65, +7 (903) 808-61-95; e-mail: gzyrina@yandex.ru