



Х.І. Ремінська¹, Л.О. Мартим'янова¹, М.І. Яблучанський¹,
В.В. Лебединець², В.В. Бокатуєва², Д.В. Лебединець²,
Ю.В. Якубенко³

Вітамін В₁₂-фолієводефіцитна анемія як причина фунікулярного мієлозу та синдрому Рейно

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

²ДЛПЗ «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці», м. Харків

³Харківська медична академія післядипломної освіти

Ключові слова: В₁₂-фолієводефіцитна анемія, фунікулярний мієлоз, синдром Рейно, мегалобласти, дегенерація задніх та бокових канатиків.

Вітамін В₁₂-фолієводефіцитна анемія (перніціозна анемія, мегалобластна анемія, або хвороба Аддісона—Бірмера) — група захворювань, що характеризуються дефіцитом надходження ціанокобаламіну (вітаміну В₁₂) чи порушенням його метаболізму [4].

Клінічний випадок

Пацієнтка, 42 роки. Не працює, у минулому — робота в косметичній фірмі. Перебувала в неврологічному відділенні з 04.10.11 по 14.10.11.

Дані інтерв'ювання: пацієнтка висловлювала скарги на отерплість кистей і стоп, відчуття поколювання в них, труднощі при виконанні дрібних дій (застібанні гудзиків, письмі); печіння в ділянці язика, глотки; періодичні болі в епігастральній ділянці; періодичне запаморочення, відчуття «розрядження електричного струму» при нахилі голови вперед; загальну слабкість, тривогу.

З анамнезу захворювання: у серпні поточного року вперше з'явилась отерплість у кистях, печіння язика і глотки. Надалі долучилась незграбність у кистях при виконанні дрібних дій. Пацієнтка звернулася до терапевта за місцем проживання. Під час проведення лікарем ротаційних проб, нахиленні голови донизу відчула різкий біль за типом «електричного струму», який іррадіював у ноги, знепритомніла.

При проведенні електроміографії (26.09.11) виявлено ознаки негрубої вогнищевої сенсорної невропатії серединних нервів у ділянці зап'ястка, більше справа.

На МРТ головного мозку й шийного відділу хребта (01.10.11): ознаки остеохондрозу шийного відділу хребта. Задньоцентральна протрузія диска С_v—С_{v+1}. Ураження сірої речовини спинного моз-

ку, переважно задніх рогів, нейродегенеративного характеру.

Пацієнтку направлено й госпіталізовано в І неврологічне відділення ЦКЛ «Укрзалізниці» для уточнення діагнозу й подальшого лікування.

З анамнезу життя: за словами хворої, протягом приблизно 24 років страждає на хронічну анемію. Тривало турбує біль в епігастральній ділянці. До лікарів щодо цих скарг не зверталась, не обстежувалась. Спадкові захворювання не встановлені. Гінекологічний анамнез: І пологи — 1987 р., вчасно, без ускладнень. Алергологічний анамнез не обтяжений.

При вивченні об'єктивного статусу: загальний стан задовільний, пацієнтка астеничного складу. Шкіряні покриви й видимі слизові — бліді, шкіра обличчя пергаментна.

Над легеньми дихання везикулярне, хрипів нема, ЧДР 20 за 1 хв.

Межі відносної тупості серця не змінені. При аускультатії: тони серця ясні, ритмічні, ЧСС = пульс — 72 в 1 хв. АТ 120/70 мм рт. ст. на обох руках.

Живіт м'який, безболісний. Печінка на межі реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Периферичних набряків немає.

При вивченні неврологічного статусу: свідомість ясна, пацієнтка здатна на продуктивний контакт.

Очні щілини D = S, зіниці D = S. Реакція зіниць на світло жива. Конвергенція послаблена з двох боків. Присутній правобічний дрібнокаліберний горизонтальний ністагм. Обличчя симетричне. Язик по середній лінії. Глоткові рефлексі збережені. Мовлення нормальне. М'язові атрофії не виявляються. М'язовий тонус у кінцівках у межах норми, сила знижена в обох кистях до 4,5 б.

Сухожильні й періостальні рефлекси з рук $D \geq S$, торпідні; з ніг: колінні $D = S$, середньої живості, ахіллові $D \geq S$, знижені. Позитивні патологічні флексорні кистьові і стопні феномени праворуч (симптоми Россолімо, Бабинського). Позитивний симптом Лермітта. У пацієнтки виявляється зниження глибоких видів чутливості (суглобово-м'язова та вібраційна). Поверхнева чутливість не порушена. У позі Ромберга хитається. Пальценосову, колінно-п'яткову проби виконує невпевнено з обох боків. Емоційно лабільна. Фіксована на своїх відчуттях.

Діагноз при госпіталізації: цервікальна плексопатія.

Результати функціональних і лабораторних досліджень

Клінічний аналіз крові: гіперхромна анемія ($Er - 2,09$ Т/л, $Hb - 88$ г/л, $KP - 1,26$), лейкопенія ($2,4$ г/л), підвищення ШОЕ (38 мм/г), відносний гіперлімфоцитоз (54%).

Біохімічний аналіз крові: креатинемія ($86,79$ мкмоль/л), підвищення АсАТ (41 U/L).

Коагулограма: норма.

RW: негативна.

ЕхоКГ: аберантна хорда в порожнині лівого шлуночка. Пропалс мітрального клапана 0—I ст. з мітральною регургітацією 0—I ст.

УЗД органів черевної порожнини: S-подібний жовчний міхур. Додаткові часточки селезінки. Дифузні зміни селезінки без її збільшення. Кавернозна деформація v. *lienalis*.

Рентгенограма ОГК: норма.

ЕКГ: ритм синусовий, правильний. ЧСС — 74 в 1 хв. Феномен WPW.

Консультація окуліста: ослаблена конвергенція. Ністагм дрібнорозмашистий. Поле зору не обмежене. Зіничні реакції присутні. На очному дні: диск зорового нерва блідо-рожевий. Межі чіткі.

Консильум

Етап 1. Інтерпретація МРТ головного мозку й шийного відділу хребта консильумом: виявлено дегенерацію і демієлінізацію задніх канатиків у формі вогнищевих, іноді асиметричних гіперінтенсивних сигналів на T_2 -зважених зображеннях (рисунк).

Враховуючи додаткові дані анамнезу, клініку, об'єктивні відомості, результати функціональних та лабораторних досліджень і нову інтерпретацію МРТ, ухвалили проводити диференційний діагноз між: фунікулярним мієлозом, розсіяним склерозом, хронічним лімфолейкозом, *tabes dorsalis*. Вирішено здійснити додаткові дослідження: аналіз крові на ціанкобаламін, стеральну пункцію з консультацією гематолога, РІФ та РІД, ФГДС.

Результати функціональних і лабораторних досліджень

Аналіз крові на ціанкобаламін: $14,83$ пг/мл ($N = 191,0 - 663,0$ пг/мл).

РІФ: негативна.

ФГДС: атрофія слизової шлунка. Вогнищева еритематозна гастропатія.

Етап 2. Виявлено ступеневе зниження температури в дистальних фалангах пальців рук із чіткою межею переходу. Ухвалено здійснити додаткові дослідження: холодову пробу, доплерівське ультразвукове дослідження артерій шиї, плечового пояса й передпліч. Порушено питання про можливу B_{12} -фолієводефіцитну анемію.

Етап 3. Результати додаткових досліджень

Мієлограма: 5% бластів; мегалобласти місцями (кістковий мозок узятий на тлі лікування вітаміном B_{12}).

Висновок гематолога: B_{12} -фолієводефіцитна анемія. Рекомендовано продовжувати приймання вітаміну B_{12} по 1000 мкг щоденно № 14.

Результат холодової проби: негативний.

Ультразвукове ангіосканування: доплерографічно реєструється посилення кровотоку в усіх сонних артеріях, без змін стінок і просвіту. Зміни кровотоку спастичного характеру в артеріях обох передпліч і кистей.

Консильумний діагноз

Головне захворювання: B_{12} -фолієводефіцитна анемія.

Ускладнення: фунікулярний мієлоз. Сенсорна полінейропатія, елементи сенситивної атаксії. Синдром Рейно. Атрофічний гастрит. Синдром дермально-мезодермальної дисплазії.

Супутні стани: феномен WPW.

Рекомендоване лікування. Модифікація способу життя. Фізична активність. Дієта з підвищеним вмістом вітамінів групи В (проросле зерно пшениці, овес, горіхи (волоські, фундук), мигдаль, абрикоси, шипшина, шпинат, яєчний жовток, сир, молоко та ін.).

Запобігання охолодженню, пасивному курінню, контакту з хімічними та іншими чинниками, які провокують судинний спазм, у побуті та на виробництві. Теплі ванночки для зігрівання пальців, одяг за сезоном.

Медикаментозне лікування:

— Ціанкобаламін 1000 мкг щоденно в/м № 14. Потім 100 мкг 1 раз на тиждень протягом півроку. Підтримувальна терапія — 100 мкг вітаміну B_{12} 1 раз на місяць — після півроку.

— Парентеральне введення вітамінів B_1 , B_6 та «Фосфадену» протягом 4—8 тиж повторними курсами.

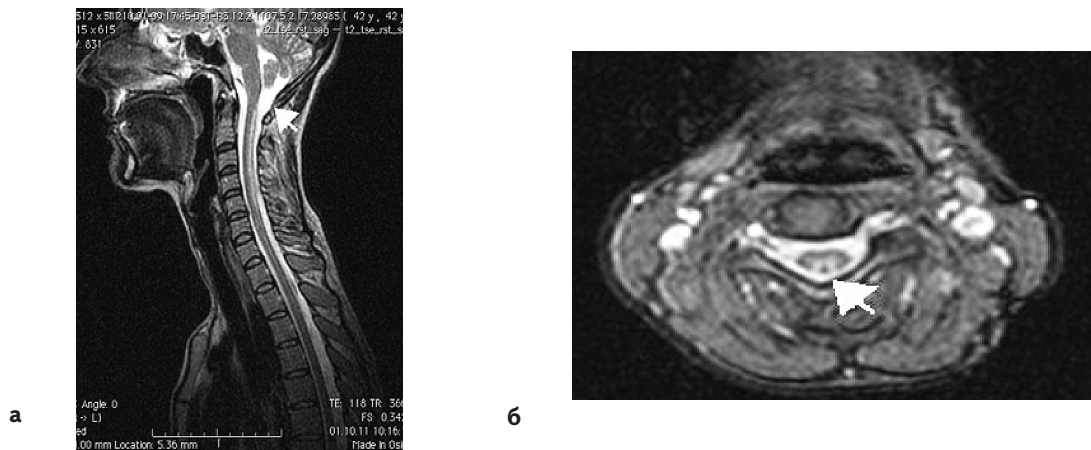


Рисунок. МРТ головного мозку та шийного відділу хребта: а) сагітальний розріз; б) поперечний розріз на рівні C_5-C_6 . Стрілочками вказані задні канатики спинного мозку; дегенеративний процес видний у білому кольорі.

— Фолієва кислота 5—15 мг на добу — курсом 1 міс.

— «Актовегін» 5,0 × 200,0 фіз. розчину в/в крап. одноразово.

— «Нейромідин» 1,5 % — 1,0 в/м 2 рази на добу курсом 1 міс.

— Гідазепам 0,02 г 3 рази на день курсом 1 міс.

— Масаж кистей і стоп — не менше 3 курсів по 15—20 сеансів (інтервал між курсами — 2—3 міс).

На тлі розпочатого лікування отримано динаміку у клінічному аналізі крові: анемія виражена менше (Ер — 2,54 Т/л, Нб — 94 г/л, КП — 1,1), зниження ШОЕ і лімфоцитів до норми. Прогноз для життя й роботи сприятливий.

Протягом життя на B_{12} -фолієводефіцитну анемію страждає 1 % населення з частотою 1500 випадків на 1 млн осіб [2]. Хворіють переважно люди із старшої вікової групи. Співвідношення чоловіків та жінок складає 7 : 10 [3].

У периферичній крові при B_{12} -фолієводефіцитній анемії значно знижена кількість еритроцитів. Як правило, трапляються мегалобласти. У багатьох еритроцитах виявляють залишки ядерної речовини (тільця Жолі) та нуклеолеми (кільця Кебота). Характерний анізоцитоз (переважають макро- та мегалоцити), поїкілоцитоз, поліхроматофілія, базофільна пунктація цитоплазми еритроцитів. Еритроцити надлишково насичені гемоглобіном. Кольоровий показник зазвичай більше 1,1—1,3. Однак загальний вміст гемоглобіну крові значно нижче у зв'язку зі значним зменшенням кількості еритроцитів. Кількість ретикулоцитів зазвичай низька, рідко — нормальна. Як правило, спостерігають лейкопенію (за рахунок нейтрофілів), що комбінується з полісегментованими гігантськими нейтрофілами, а також тромбоцитопенія.

Ферментна реакція, для якої необхідний метилкобаламін (кофермент вітаміну B_{12}), забезпечує нормальне еритробластне кровотворення, під час її дії з уридинмонофосфату утворюється тимідинмонофосфат, що входить у ДНК. Для синтезу тимідинмонофосфату необхідна активна коферментна форма фолієвої кислоти — 5, 10-метилентетрагідрофолієва кислота. При цьому з неї утворюється 5-метилтетрагідрофолієва кислота, потім — тетрагідрофолієва кислота. З тетрагідрофолієвої кислоти знову може утворюватись 5,10-метилентетрагідрофолієва кислота, придатна для синтезу тимідинмонофосфату, після чого цикл повторюється. Коферментна форма вітаміну B_{12} — метилкобаламін — необхідна для утворення тетрагідрофолієвої кислоти [3].

Під час описаної реакції також синтезується метіонін із гомоцистеїну. Через брак вітаміну B_{12} переривається ця циклічна реакція, унаслідок чого порушується синтез тимідинмонофосфату, отже, і ДНК. При порушенні синтезу ДНК першочергово страждає кістковий мозок, у якому процеси поділу клітин дуже активні. У результаті порушення клітинного поділу еритробласти збільшуються в розмірі, а кровотворення трансформується в мегалобластичне.

Також страждають інші органи й системи з клітинами, які активно діляться, — епітеліальна тканина, зокрема шлунково-кишковий тракт (ШКТ) (виявляють ознаки атипового мітозу й наявність мегалоцитів, особливо в слизовій оболонці), шкіра (атрофія) та сполучна тканина. Спостерігають глосит, стоматит, гастроентероколіт, формується «полірований» язик (у зв'язку з атрофією його сосочків). Лише у 1/4 хворих із дефіцитом вітаміну B_{12} наявні суб'єктивні або об'єктивні ознаки гло-

ситу. Так званий лакований язык Гунтера зустрічається лише у 1/10 пацієнтів. Глосит — не патогномонічна ознака, бо трапляється і в разі залізодефіцитної анемії [13].

Неврологічні синдроми розвиваються внаслідок змін у нейронах: ці відхилення здебільшого стають наслідками порушення обміну вищих жирних кислот. Дефіцит 5-дезоксіаденозилкобаламіну зумовлює порушення створення мієліну, чинить пряму пошкоджувальну дію на нейрони головного і спинного мозку (особливо задніх та бокових його стовбурів), що виявляється психічними розладами (марення, галюцинації), ознаками фунікулярного мієлозу (хитка хода, парестезії, больові відчуття, отерплість кінцівок), синдромом Рейно тощо [3, 7, 11, 12].

Клінічна картина B_{12} -фолієводефіцитної анемії визначається трьома синдромами: анемічним, ураженням ШКТ й нервової системи.

Оскільки анемія розвивається впродовж декількох років, вона переноситься пацієнтами зазвичай добре, навіть за низьких показників гемоглобіну й еритроцитів.

До характерних клінічних неврологічних синдромів належить мієлоз фунікулярний (*myelosis funicularis*; *funiculus* — канатик; синоніми — підгострий комбінований склероз спинного мозку, нейроанемічний синдром); цей стан полягає в ураженні задніх та бокових канатиків спинного мозку з демієлінізацією нервових волокон і деструкцією осевих циліндрів. Виявляється сенситивною атаксією, ознаками ураження пірамідних шляхів і спастико-атактичною ходою; спостерігається при перніціозній анемії та деяких інших хворобах крові, іноді при авітамінозах та інтоксикаціях [5, 6, 8, 10].

Згадавши деякі відомості з анатомії, можна припустити, що B_{12} -фолієводефіцитна анемія, зокрема її ускладнення — фунікулярний мієлоз, може вторинно позначитися на регуляції тону судин [9, 11].

Ураження канатиків не може не даватися знати щодо функції симпатичного стовбура, який бере початок від вегетативних ядер латеральної проміжної (сірої) речовини VIII шийного й 6–7 верхніх грудних сегментів спинного мозку, наприклад, стати причиною розвитку синдрому Рейно [1].

Література

1. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы: Руководство для врачей. — М.: Эйдос Медиа, 2002. — 832 с.
2. Лекция проф. В.А. Сулимова, лечебный фак. ММА им. Сеченова.
3. Руководство по гематологии: В 3 т. — Т. 3 / Под ред. А.И. Воробьева. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Ньюдиамед, 2005. — 416 с., ил.
4. Третьяк Н.М. Гематология: Навчальний посібник для студ. вищ. навч. закладів. — К.: Зовнішня торгівля, 2005. — 240 с.
5. Энциклопедический словарь медицинских терминов / Под ред. В.И. Покровского. — М.: Медицина, 2001. — 960 с.
6. European Journal of Neurology. — January 2002. — Vol. 9, Issue 1. — P. 101.
7. Hemmer B., Glocker F.X., Schumacher M. et al. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. — Dec. 1998. — Vol. 65 (6). — P. 822–827.
8. <http://neurology.mif-ua.com/archive/issue-12098/article-12184/>
9. <http://www.urmc.rochester.edu/smd/Rad/neurocases/Neurocase495.htm>
10. Journal of Neurological Sciences (Turkish). — 2007. Vol. 24, N 2. — P. 167–169.
11. Neurology India. — Sept, 2002. — Vol. 50, N 3. — P. 310–312.
12. Scalabrino G., Mutti E., Veber D. Increased spinal cord NGF levels in rats with cobalamin (vitamin B12) deficiency // Neurosci Lett. — Mar 27, 2006. — Vol. 396 (2). — P. 153–158.
13. Tsementiz S.A. Differential diagnosis in neurology and neurosurgery. A Clinician's pocket guide. — Thieme, 2005. — 352 p.

**К.И. Реминская, Л.А. Мартимьянова, Н.И. Яблучанский, В.В. Лебединец,
В.В. Бокатуева, Д.В. Лебединец, Ю.В. Якубенко**

Витамин B_{12} -фолієводефіцитная анемия как причина фуникулярного миелоза и синдрома Рейно

Рассмотрен клинический случай B_{12} -фолієводефіцитной анемии. Диагноз установлен консилиумом в результате полноценного интервьюирования, сбора анамнеза и специальных методов исследования, позволивших дифференцировать осложнение B_{12} -фолієводефіцитной анемии — фуникулярный миелоз — от *tabes dorsalis*, рассеянного склероза, хронического лимфолейкоза. Также выявлено еще одно осложнение анемии — синдром Рейно.

*Kh.I. Reminska, L.O. Martimyanova, M.I. Yabluchanskiy, V.V. Lebedinets, V.V. Bokatureva,
D.V. Lebedinets, Yu.V. Yakubenko*

**Folic acid and B₁₂-deficiency anemia as the reason of funicular myelosis
and the Raynaud's syndrome**

The article presents a clinical case of folic acid B₁₂-deficiency anemia. The diagnosis was on the comprehensive interviewing (anamnesis taking and accessory study methods), which permitted to differentiate the complication of anemia, funicular myelosis, from tabes dorsalis, disseminated multiple sclerosis, chronic lymphatic leukemia. Besides one more anemia complication has been established, Raynaud's syndrome.