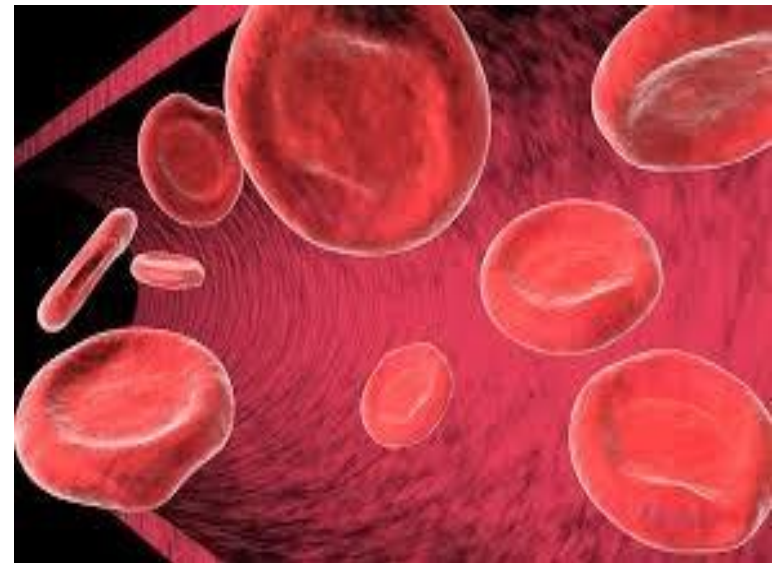
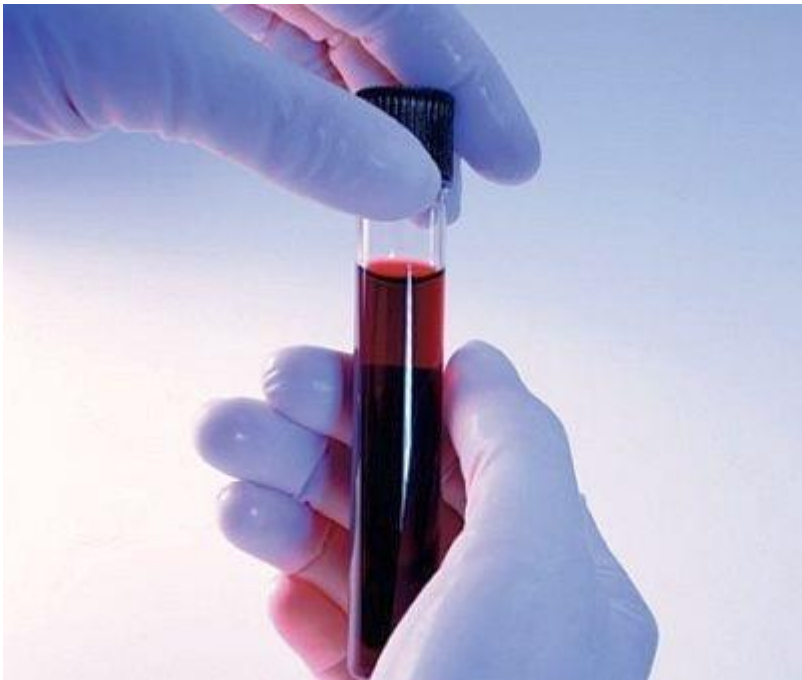


Поражение нервной системы при анемиях у детей. Фуникулярный миелоз: клинический случай.

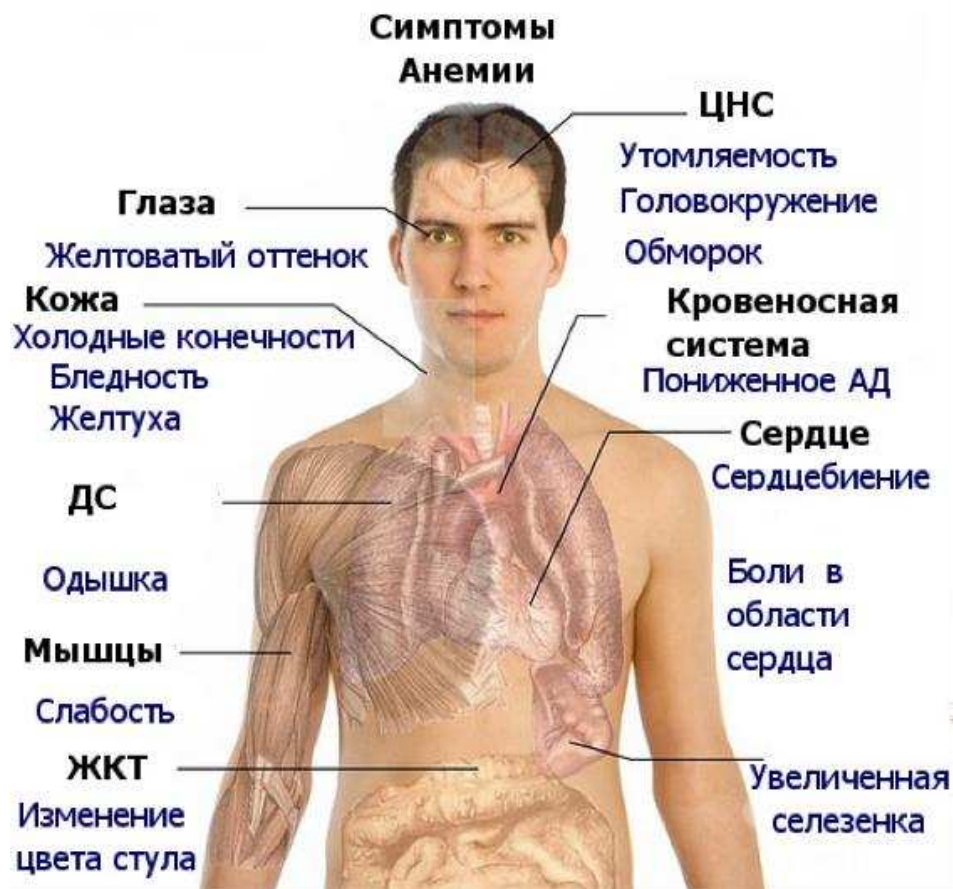
Конурина О.В., Караштина Н.В., Туш Е.В.
Детская городская клиническая больница №1

Анемии

- снижение количества красных клеток крови или концентрации гемоглобина в крови.



Симптомы анемии



Степени тяжести анемии (по ВОЗ)

- легкая степень — уровень гемоглобина от 119 до 90 г/л (у детей от 1 месяца до 5 лет — от 109 до 90 г/л),
- среднетяжелая степень — при концентрации гемоглобина от 89 до 70 г/л,
- тяжелая степень — при концентрации гемоглобина 69 г/л и ниже.

Патогенетическая классификация

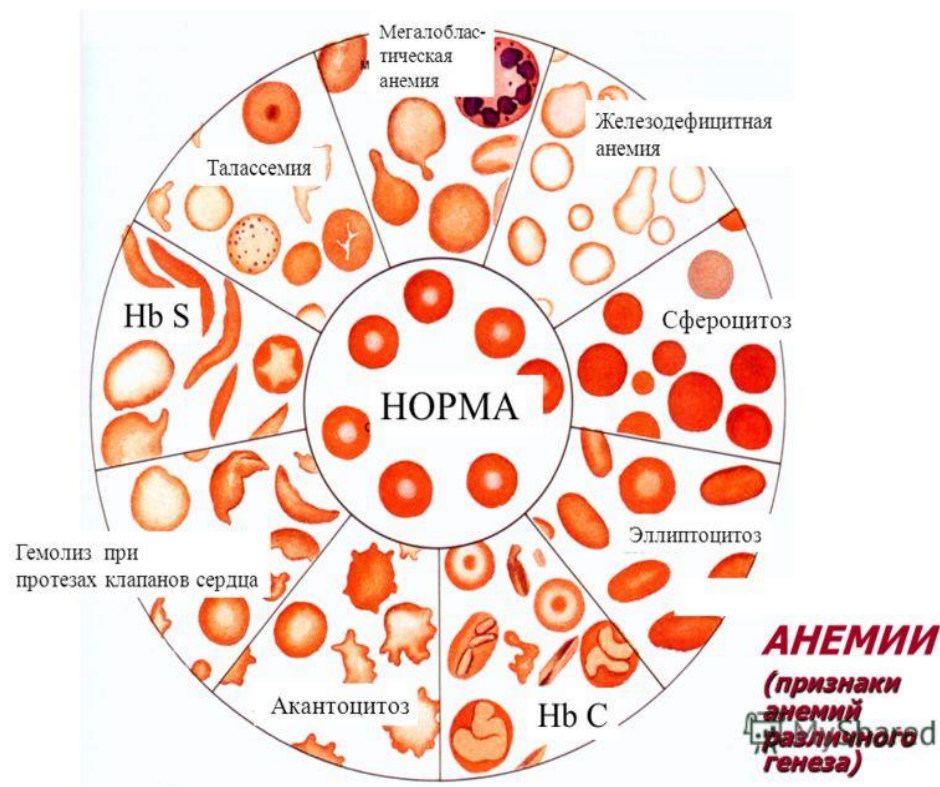
D. Natan, F. Oski, 2003 г. (в сокращении)

- I. Анемии вызванные острой кровопотерей
- II. **Анемии в результате дефицитного эритропоэза**
- III. Анемии вследствие увеличения клеточной деструкции.
 - 1. Гемолиз ввиду аномалий эритроцитов
 - мембранопатии
 - ферментопатии
 - гемоглобинопатии
 - 2. Приобретенный гемолиз
 - аутоиммунный
 - неиммунный (яды, медикаменты)
 - Травматический

Отдельно можно выделить анемии периода новорожденности и раннего детского возраста.

Инициальная лабораторная диагностика

- Развернутый клинический анализ крови с :
- подсчетом эритроцитарных индексов
- определением количества ретикулоцитов
- оценкой периферического мазка крови.



Эритроцитарные индексы

- MCV (mean corpuscular volume)- средний объем эритроцитов, измеряемый в фемтолитрах - фл. Нормальная величина MCV от 80 до 100 фл.
- MCH (mean corpuscular hemoglobin)- средний уровень гемоглобина в эритроците, измеряемых в пикограммах, который получают путем деления уровня гемоглобина на число эритроцитов в литре крови. Нормальные величины - 27-32 пг/эритроцит.
- RDW(red cell distribution width) - показатель распределения эритроцитов по объему, показатель степени анизоцитоза (ПСА), нормальные величины $13,5 \pm 1,5$ %. Рассчитывают путем деления стандартного отклонения среднего объема на величину среднего объема у больного и умножают на 100.

Микроцитарные анемии(MCV<75):

- **железодефицитная** (питание, хроническая кровопотеря)
- медьдефицитная
- хроническое отравления свинцом
- талассемические синдромы
- сидеробластная анемия
- обусловленные хроническим воспалением
- некоторые врожденные гемолитические анемии с нестабильным гемоглобином



Макроцитарные анемии($MCV > 100$):

С мегалобластическим костным мозгом:

- дефицит витамина B12
- дефицит фолиевой
кислоты
- врожденная оротовая
аминоацидурия
- тиамин-зависимая анемия

Без мегалобластического костного мозга:

- ✓ апластическая анемия
 - ✓ синдром Даймонда -Блекфана
 - ✓ гипотиреозидизм
 - ✓ болезни печени
 - ✓ инфильтрация костного мозга
- дизэритропоэтические анемии

Железодефицитные анемии

- Полиэтиологичное заболевание, возникновение которого связано с дефицитом железа в организме из-за нарушения его поступления, усвоения или повышенных потерь, характеризующееся микроцитозом и гипохромной анемией.
- Железодефицитная анемия обнаружена у 60% - 62,5% детей с аффективно – респираторными приступами, и является одним из этиологических факторов

Железодефицитные анемии

- Часто сопровождается быстрой утомляемостью, рассеянностью, раздражительностью, головокружением, шумом в ушах, головной болью.
- При повышении уровня гемоглобина симптоматика регрессирует
- В тех случаях, когда анемия сопровождается тромбоцитозом, возможны ТИА или ишемический инсульт, хроническая цереброваскулярная недостаточность.

Ферритин

- Ферритин выполняет в организме функцию депо железа. Белок связывает свободные ионы микроэлемента, нейтрализуя его токсичные свойства и повышая растворимость. В таком состоянии организм способен расходовать железо при необходимости, регулировать с его помощью кислородный обмен в клетках.
- Низкий уровень ферритина приводит к снижению концентрации железа и возникновению железодефицитной анемии.
- Высокий уровень (гиперферритинемия) является маркером проникновения в организм вирусов и бактерий.

Дефицит железа, как один из факторов, способствующих появлению симптома беспокойных ног (СБН)

- Железо необходимо для правильной передачи сигналов допамина.
- Дефицит железа в ЦНС, ослабляя функции допамина, может вызвать симптомы СБН.
- Препараты железа значительно улучшают или даже устраняют симптомы СБН у многих пациентов.
- Например, пациенты с СБН с низким содержанием ферритина в сыворотке отмечали значительное улучшение после 12 недель приёма железа.

Анемии, связанные с дефицитом фолиевой кислоты

- Механизм развития фолиеводефицитной анемии очень тесно связан с недостатком витамина В₁₂ – одним из важнейших факторов кроветворения и особенно эритропоэза (*процесс созревания эритроцитов*).
- Одна из причин- недостаток фолиевой кислоты в рационе
- **Наиболее богаты фолиевой кислотой следующие продукты питания:**
- сырые овощи (*морковь, шпинат, листья салата и др.*);
- бобовые;
- хлеб с отрубями (*грубого помола*);
- некоторые цитрусовые (*особенно авокадо*);
- яйца; мед; дрожжевое тесто;
- некоторые сыры; говяжья печень.
- Случаи фолиеводефицитной анемии у маленьких детей отмечались, если их в первый год жизни пытались перевести с молока матери на козье молоко. В отличие от коровьего оно почти не содержит фолиевой кислоты, и, учитывая возраст ребенка, быстро ведет к развитию тяжелой анемии.
- Могут сопровождаться депрессией, когнитивными нарушениями, миелопатией, полиневропатией; что наблюдается в тех случаях, когда у пациента имеется параллельный дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂

Патогенез поражения нервной системы при B_{12} дефицитной анемии

- Витамин B_{12} (кобаламин) поступает в организм в основном с мясной пищей, в большинстве овощей он отсутствует
- Основным депо витамина является печень, недостаточность витамина может не проявляться до тех пор, пока не будут полностью исчерпаны его запасы в печени
- Витамин B_{12} является коферментом в двух важных биохимических процессах
- **Метилирование гомоцистеина $\rightarrow$ метионин**
- **Метилмалонил-КоА + сукцинат $\rightarrow$ сукцинил-КоА + метилмалоновая кислота**
- Накопление метилмалоновой кислоты приводит к повреждению миелина, демиелинизации задних и боковых столбов спинного мозга (миелиновых оболочек и аксонов)
- Фокальный отек миелиновых оболочек заканчивается их вакуолизацией, утратой части аксонов, дегенерация задних и боковых столбов спинного мозга

Этиология В₁₂-дефицитной анемии

- в результате недостаточного поступления витамина В₁₂ (неполноценное питание или строгая вегетарианская диета); В₁₂ богаты мясо, почки, яйца, сыры, молоко, дрожжи, шпинат,
- снижение всасывания витамина В₁₂ (у больных с резекцией участка подвздошной кишки, при синдроме мальабсорбции различного генеза)
- нарушения транспорта и метаболизма витамина В₁₂ (атрофический аутоиммунный гастрит, тотальная гастрэктомия)
- при снижении запасов и повышенном потреблении витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты (глистная инвазия, цирроз печени)
- Закись азота (N₂O) инактивирует витамин В₁₂ → накопление метилмалоновой кислоты → токсическое влияние на миелиновые оболочки

Клинические проявления дефицита B_{12}

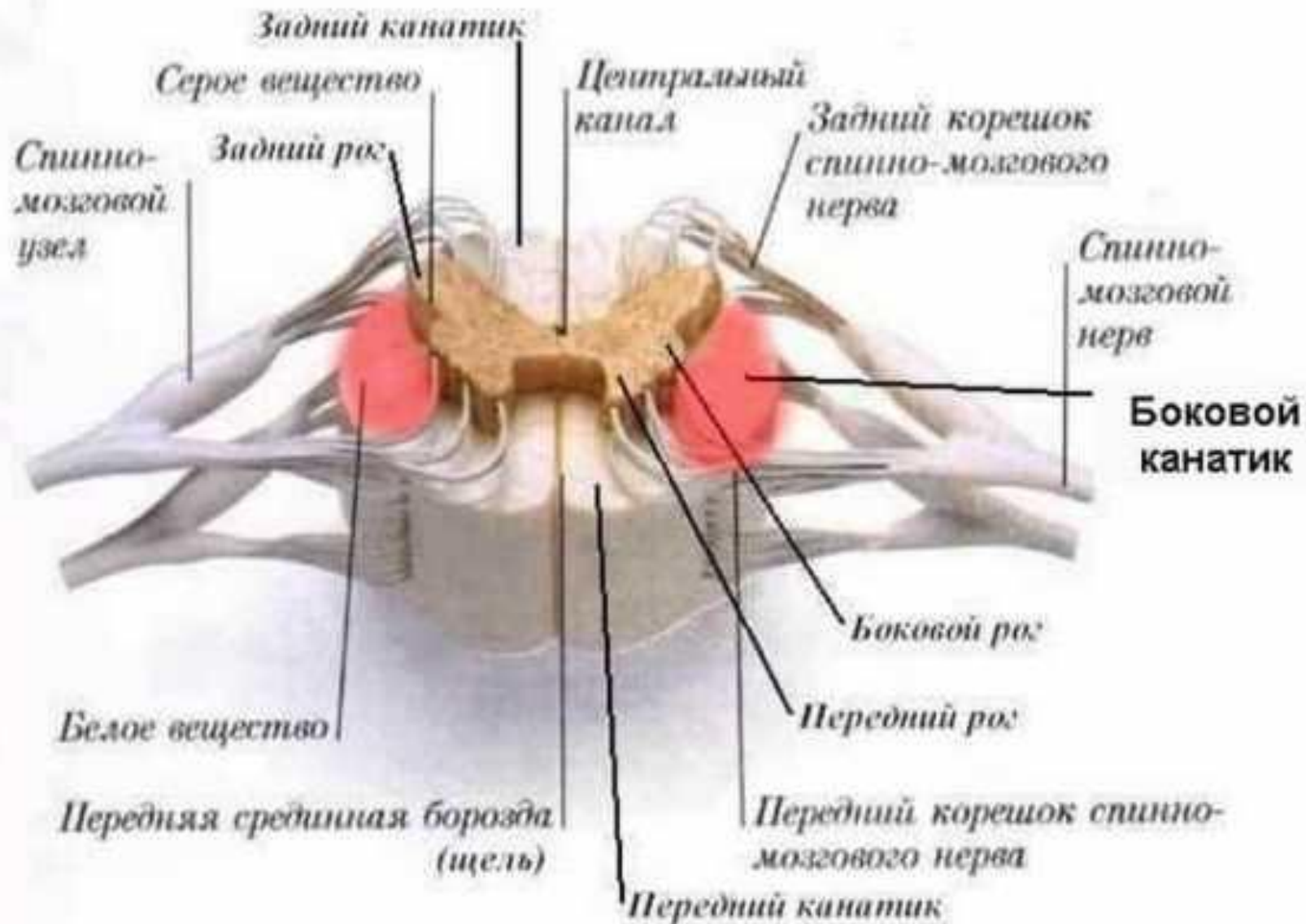
- Первоначально отмечается ухудшение аппетита, отвращение к мясу, диспепсические явления.
- Анемический синдром – бледность, легкая иктеричность кожи с лимонно-желтым оттенком, слабость, недомогание, тахикардия, одышка.
- Со стороны нервной системы – парестезии, нарушение чувствительности, появление патологических рефлексов.
- В тяжелых случаях имеют место признаки геморрагического диатеза – петехии по коже и слизистых оболочках, кровоподтеки, тромбоцитопении, увеличивается печень, реже селезенка.

Неврологические проявления В₁₂-дефицитной анемии в детском возрасте

- утрата ранее приобретенных навыков, апатия, атаксия, сонливость, судороги
- у детей старшего возраста ведущими неврологическими симптомами являются парестезии, нарушение глубокой чувствительности, мышечная слабость и атрофия мышц
- поражение задних и боковых столбов спинного мозга носит название фуникулярного миелоза (ФМ) и представляет собой клинический симптомокомплекс атактической параплегии
- реже наблюдаются психотические нарушения в виде эпизодов возбуждения и галлюцинаций
- к редким проявлениям заболевания относят атрофию зрительных нервов

Фуникулярный миелоз

- поражает наиболее богатые миелином волокна, страдают задние столбы, проводящие глубокую чувствительность, позднее в процесс вовлекаются пирамидные тракты
- чаще всего спинной мозг страдает на грудном уровне
- симптомы нарастают на протяжении нескольких недель или месяцев, приводя к тяжелой инвалидизации в течение 1-2 недель, реже они прогрессируют на протяжении нескольких месяцев или лет.
- появляются парестезии и онемение на стопах, сопровождающиеся выраженным нарушением суставно-мышечного чувства и вибрационной чувствительности и сенситивной атаксией.
- в последующем присоединяются пирамидные знаки (в том числе рефлекс Бабинского или другие патологические стопные знаки), учащенное мочеиспускание, императивные позывы, периодическое недержание мочи.



МРТ спинного мозга при недостаточности B_{12}

- дегенерация задних ±боковых столбов грудного ± шейного отдела спинного мозга
- морфология: минимальное увеличение объема спинного мозга, изменение интенсивности МР-сигнала, ограниченное задними ±боковыми столбами спинного мозга
- T1-ВИ Минимальное утолщение спинного мозга, гипоинтенсивность задних столбов спинного мозга
- T2-ВИ
Гиперинтенсивность сигнала, соответствующая расположению задних ± боковых столбов спинного мозга
Продольно распространенные изменения T2-сигнала задних отделов спинного мозга
Аксиальные изображения -» картина напоминает «перевернутую букву V» или «перевернутые заячьи уши»
- T1-ВИ с КУ минимальное контрастное усиление задних столбов



МРТ головного мозга при недостаточности В₁₂

- зоны усиления T2-сигнала белого вещества
- у детей раннего возраста может наблюдаться выраженное уменьшение объема головного мозга, который восстанавливается после парентерального назначения витамина В₁₂

Полиневропатия

- миелопатии часто сопутствует *полиневропатия* (обычно смешанного аксонального и демиелинизирующего типа)
- ахилловы рефлексy часто отсутствуют, при том что коленные нередко бывают оживлены.
- вследствие полиневропатии происходят похудание мышц голеней и стоп, снижение болевой чувствительности по типу носков и перчаток.
- признаки изолированной полиневропатии выявляются у 5% больных,
- признаки изолированной миелопатии - в 12% случаев
- комбинация признаков миело- и полиневропатии - в 40% случаев.

Подтверждение диагноза

- характерная картина крови, снижение уровня витамина В12 в крови (ниже 0,2 пг/мл), макроцитарная анемия ($MCV > 100$)
- ложное снижение уровня витамина в крови может наблюдаться при дефиците фолиевой кислоты, приеме оральных контрацептивов, миеломной болезни.
- определение уровня в крови B_{12} и другие исследования, необходимые для верификации диагноза (стеральная пункция), имеют смысл лишь до начала введения B_{12} .
- диагностическое значение имеют также выявление антител к внутреннему фактору Кастла и париетальным клеткам, повышение уровня в крови гастрина (указывает на ахлоргидрию), данные ЭНМГ
- повышение уровня в крови гомоцистеина и метилмалоновой кислоты.

Лечение

Цианкобаламин внутримышечно в дозе 5 мкг/кг/сут до года, 100-200 мкг/сут старше года, 200-400 мкг/сут в подростковом возрасте . Препарат вводят ежедневно 5-10 дней до подъема уровня ретикулоцитов (ретикулоцитарного криза), далее через день до нормализации гематологических показателей (обычно 2-4 недели), далее еженедельно 2 месяца, далее 2 раза в месяц в течении полугода, далее 1 раз в полгода на протяжении нескольких лет.

Через 7-10 дней от начала терапии показано подключение фолиевой кислоты, а при снижении ЦП – препаратов железа.

При фолиеводефицитной анемии назначают фолиевую кислоту перорально 1-3-5 мг/сут, у детей до года 0,25-0,5 мг/кг/сут, в течении 20-30 дней. В случае синдрома мальабсорбции дозу повышают до 5-15 мг/сут.

Лечение B_{12} дефицитного состояния

- Цель введения витамина B_{12} - удовлетворить текущие метаболические потребности в витамине и восполнить его общие запасы в организме (4 мг).
- Существуют различные схемы введения витамина B_{12} . Согласно одной из них, препарат первоначально вводят в/м в дозе 1000 мкг в течение 1 недели, затем в той же дозе 1 раз в неделю в течение 1 мес., а затем 1 раз в месяц.
- Но в последние годы наметилась тенденция к применению более низких доз, которые оказываются не менее эффективными, чем большие. Схема предусматривает введение 100 мкг ежедневно в течение 1 нед., затем ту же дозу вводят каждые 4-5 дней, пока суммарная доза не достигнет 2000 мкг (обычно это происходит к концу 1-го месяца), после чего переходят на поддерживающее лечение (100 мкг в/м 1 раз в месяц).
- Разработана лекарственная форма витамина B_{12} для приема внутрь (поддерживающая доза - 1000 мкг/сут.).

Прогноз B_{12} дефицитного состояния

- Улучшение становится очевидным к 3-6 мес., хотя восстановление может продолжаться и в дальнейшем - на протяжении нескольких лет.
- Полное восстановление происходит лишь у половины больных, у остальных остается дефект, тяжесть которого зависит от длительности существования неврологических нарушений до начала лечения.
- Чем раньше начато лечение, тем выше степень восстановления функций. Важно воздействовать и на причину дефицита витамина B_{12} (недостаточность поджелудочной железы, паразитарное заболевание, болезнь Крона).
- При недостаточности питания необходимо возмещение и других витаминов (B_2 , фолиевой кислоты, витамина E).

В.В. 16 лет, мальчик.
ДР. 26.06.2003, находился в отделении неврологии
с 11.12.по 30.12.2020

Диагноз:

- Дисметаболическое заболевание спинного мозга и периферических нервов. Фуникулярный миелоз. Полиневропатия. G 95.1 B12 дефицитное состояние.
- Хронический гастродуоденит, Нр (+), период обострения. Дисфункция билиарного тракта.
- МАРС: НТК 1 ст, диагональная трабекула в полости левого желудочка.
- Анемия макроцитарная гиперхромная лёгкой степени в анамнезе.

Анамнез заболевания

- Мальчик в течение 3 лет придерживался диеты с исключением мясных, молочных продуктов, яиц.
- В августе 2019 года отмечался эпизод кишечных расстройств, желтухи, в связи с чем в ноябре обращался к ревматологу, инфекционисту. Анализы на гепатиты В и С отрицательные, ферменты печени в норме.
- В общих анализах крови прослеживается с 2017 года повышение показателей MCV, MCH (07.11.2017, 13.11.2018,); 22.11.2019 анемия (Hb 108 г/л, эритроциты 2,66 г/л, отмечено изменение показателей MCV (122) при норме до 100, MCH (40) при норме до 34.
- Мама ребенка самостоятельно внутримышечно вводила ребенку витамин В12 500 мкг №7 в октябре-ноябре 2019 года.

Анамнез заболевания

- Переведен из детской больницы г. Н.Н, где находился с 06.12.19 по 11.12.19 с жалобами на общую слабость, шаткость при ходьбе, рассеянность, утомляемость.
- Проведена ЭНМГ 10.12.19: аксонопатия большеберцовых и локтевых нервов, негрубое снижение проводимости по малоберцовым нервам радикулопатия L5-S1.
- МРТ головного мозга 11.12.19: данных за объемные образования и очаговые изменения не получено.

В неврологическом статусе при поступлении:

- ЧМИ — не нарушена.
- Объем активных и пассивных движений не ограничен. Мышечный тонус физиологический, симметричный. Атрофий нет.
- Мышечная сила снижена в дистальных отделах конечностей до 4 баллов. Сухожильные рефлексy с рук низкие, непостоянные; коленные не вызываются; ахилловы низкие, вызываются непостоянно. Патологические разгибательные стопные знаки с обеих сторон.
- Брюшные рефлексy живые, симметричные. Нарушение поверхностной чувствительности, мышечно-суставного чувства в дистальных отделах ног. Походка неуверенная, атактическая.
- В позе Ромберга при закрытых глазах неустойчив, сенситивная атаксия. Пальце-носовую, коленно-пяточную пробы выполняет нечетко, хуже при закрывании глаз.

Общий анализ крови

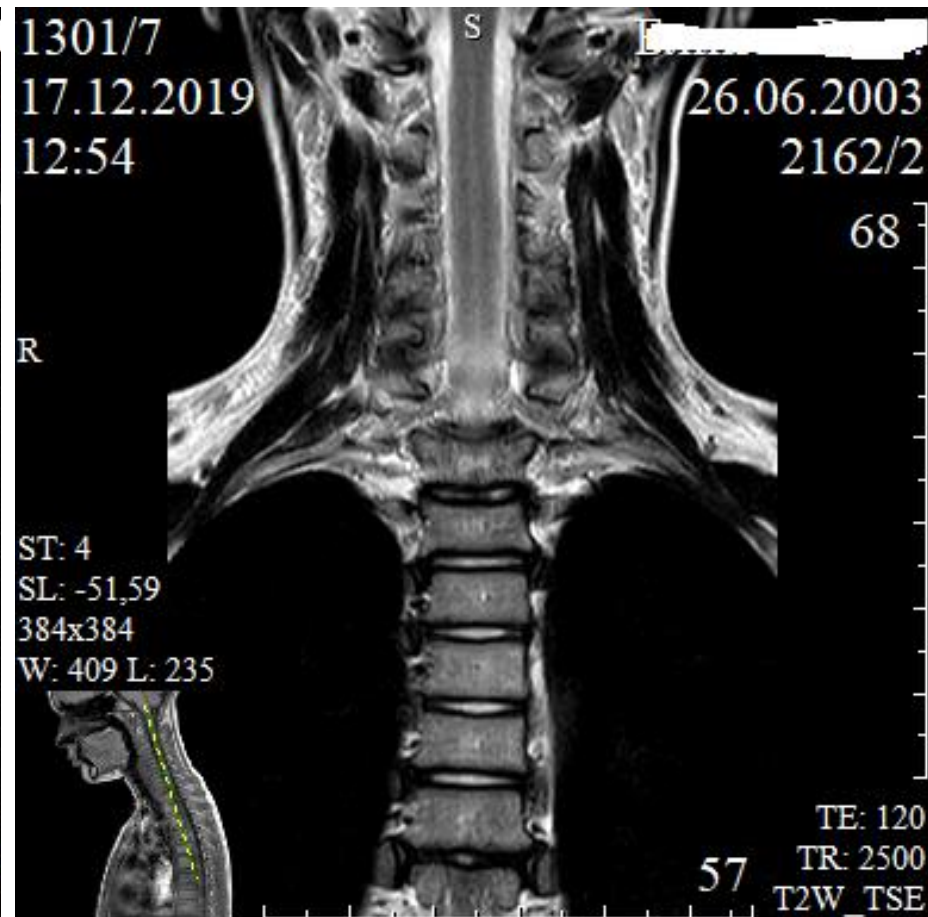
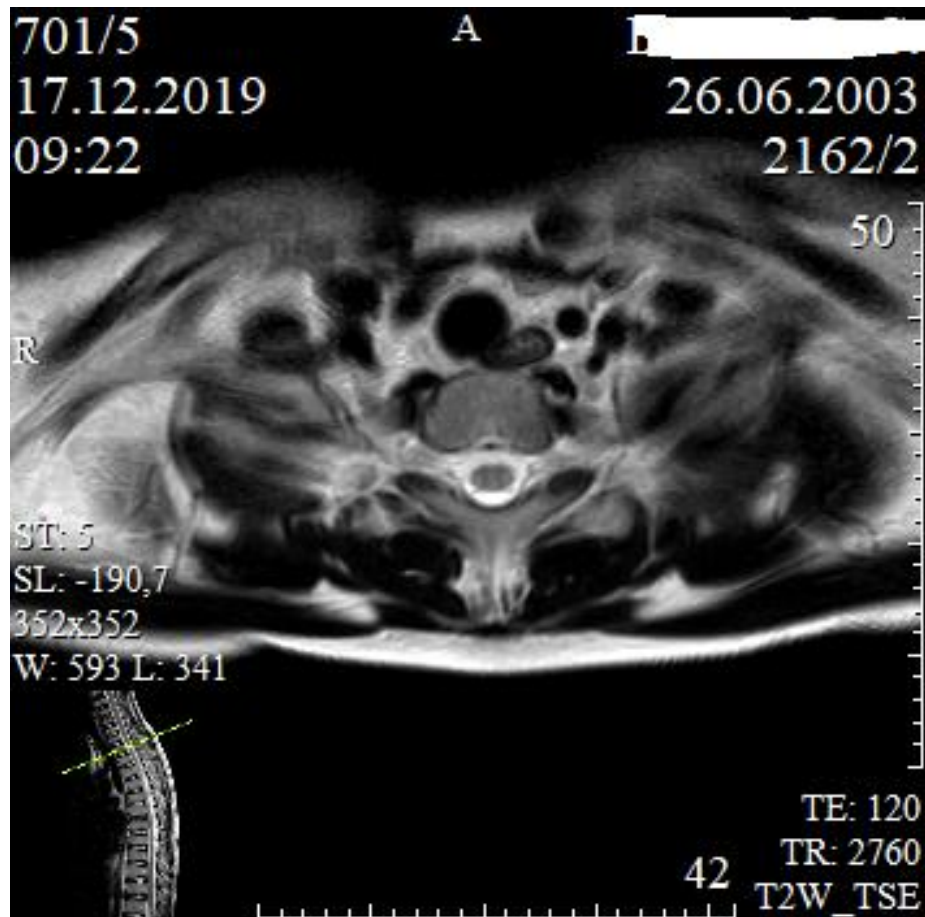
Дата	11.12.19	12.12.19	18.12.19	24.12.19	30.12.19
WBC, 10*9/L	8,32	8,78	10,98	12,05	145
RBC, 10*12/L	4,14	3,99	4,48	4,46	4,7
HBG, g/l	139	133	144	142	145
MCV, fL (76-94)	100,7	99	97,3	95,5	92,8
MCH, pg (22-30)	33,6	33,3	32,1	31,8	30,5
MCHC, g/L (320-370)	333	337	330	333	329
Ret, % (2-10)	7,4	10,2	-	10,3	11,8
HCT, %	41,7	39,5	43,6	42,6	44,1
PLT, 10*9/L	328	345	352	290	327

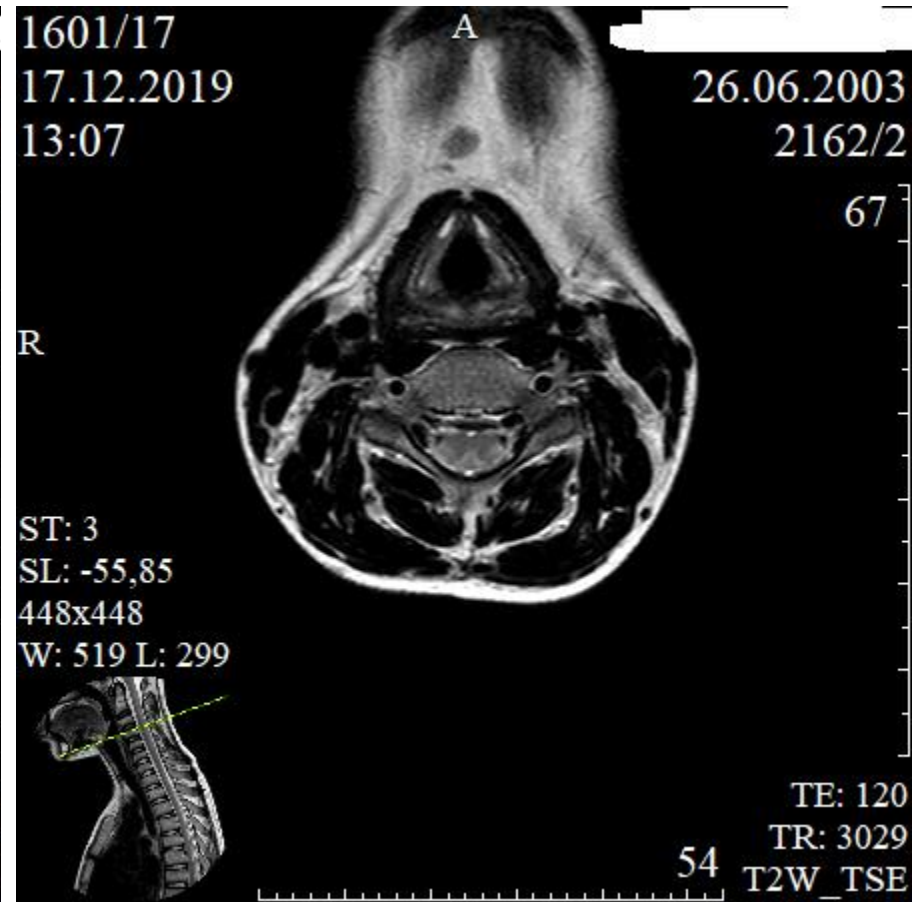
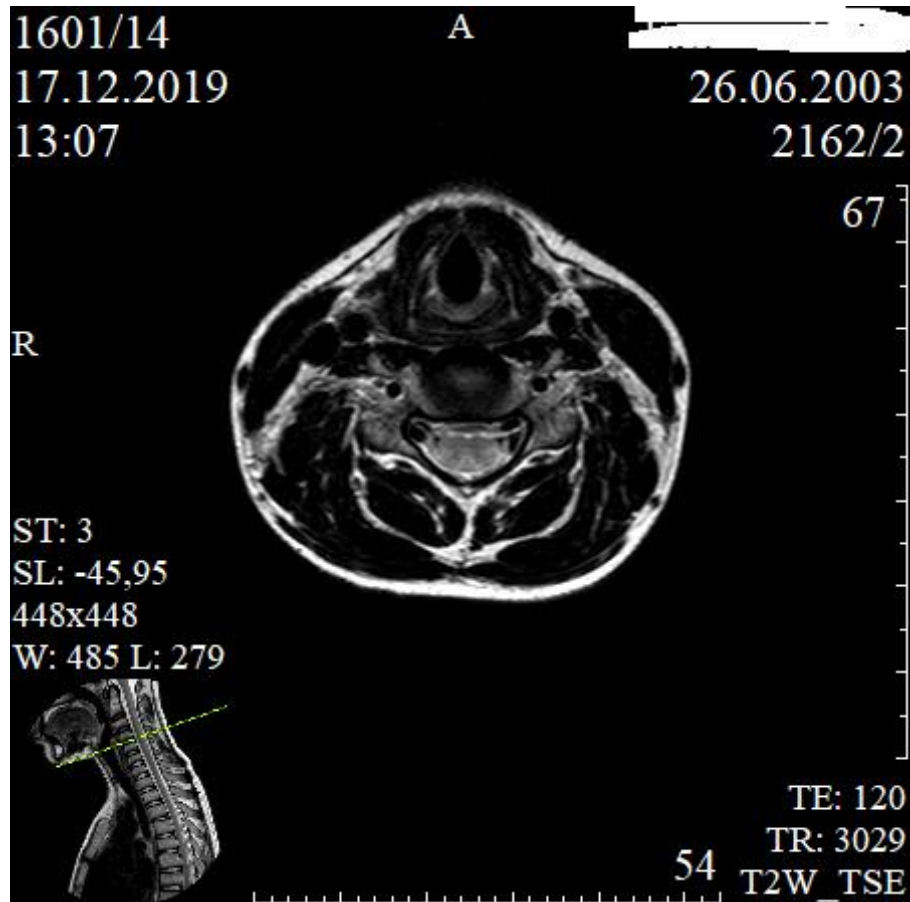
Обследование

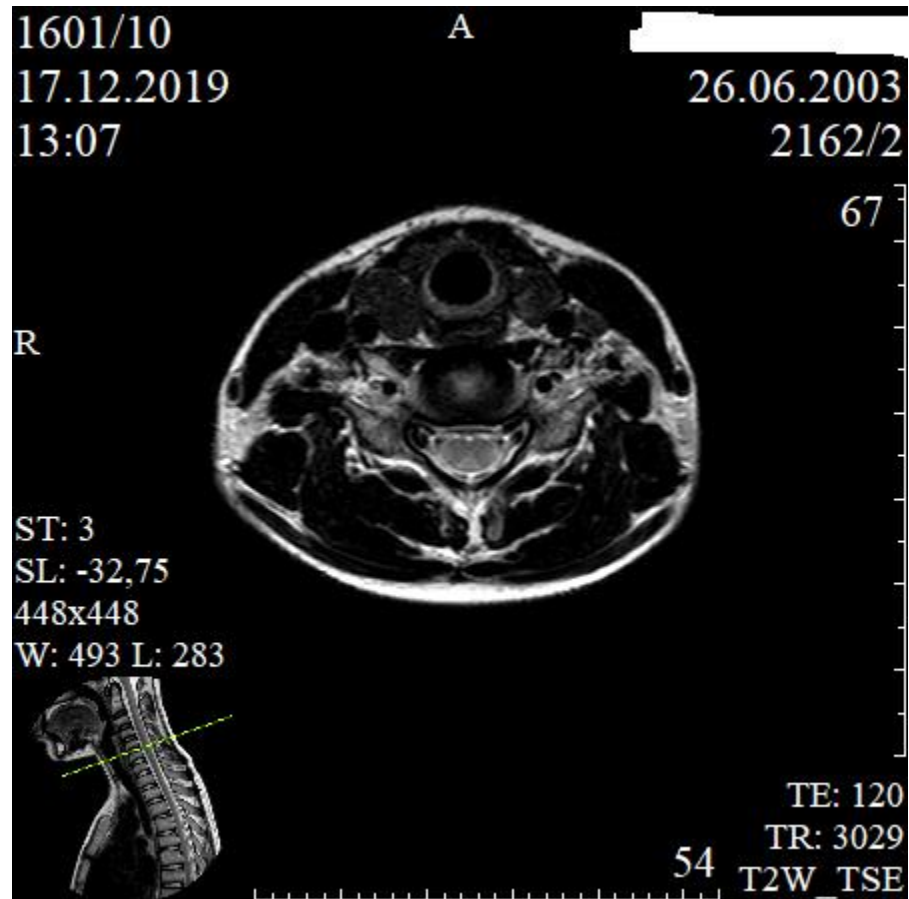
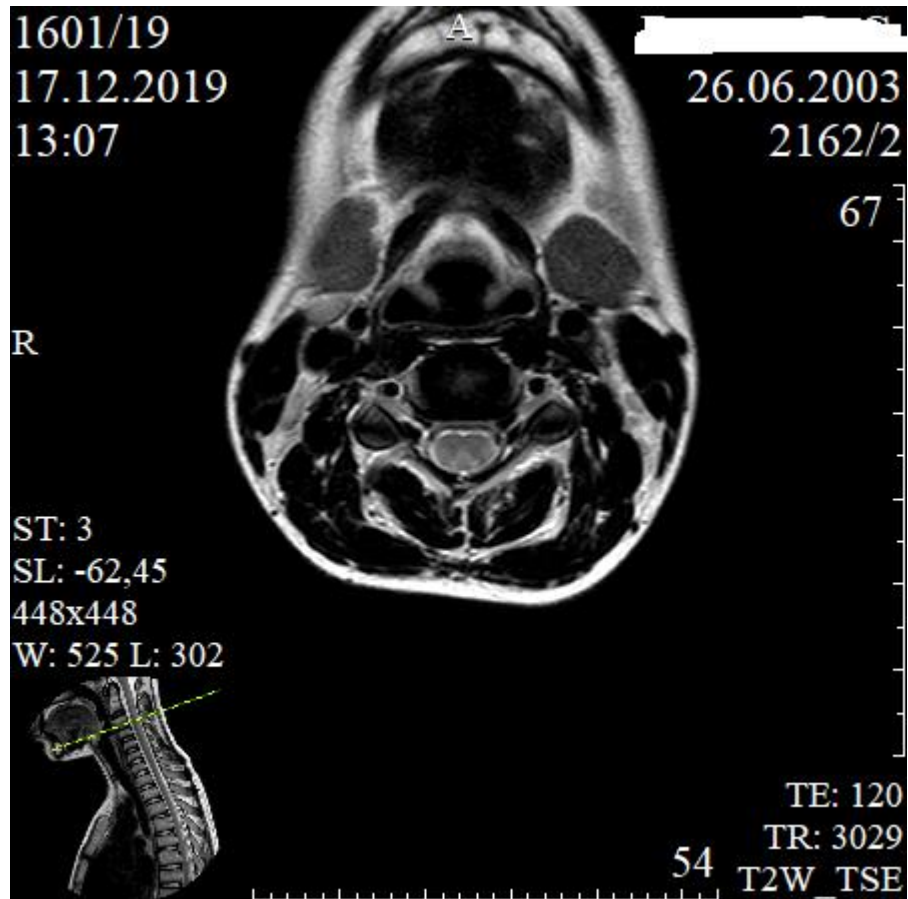
- **13.12.2019 Витамин В₁₂: 599 пг/мл (187-900).**
- **18.12.19:**
Гомоцистеин 7,14 мкмоль/л (<15),
фолиевая кислота 7,5 нг/мл (2,34-17,56).

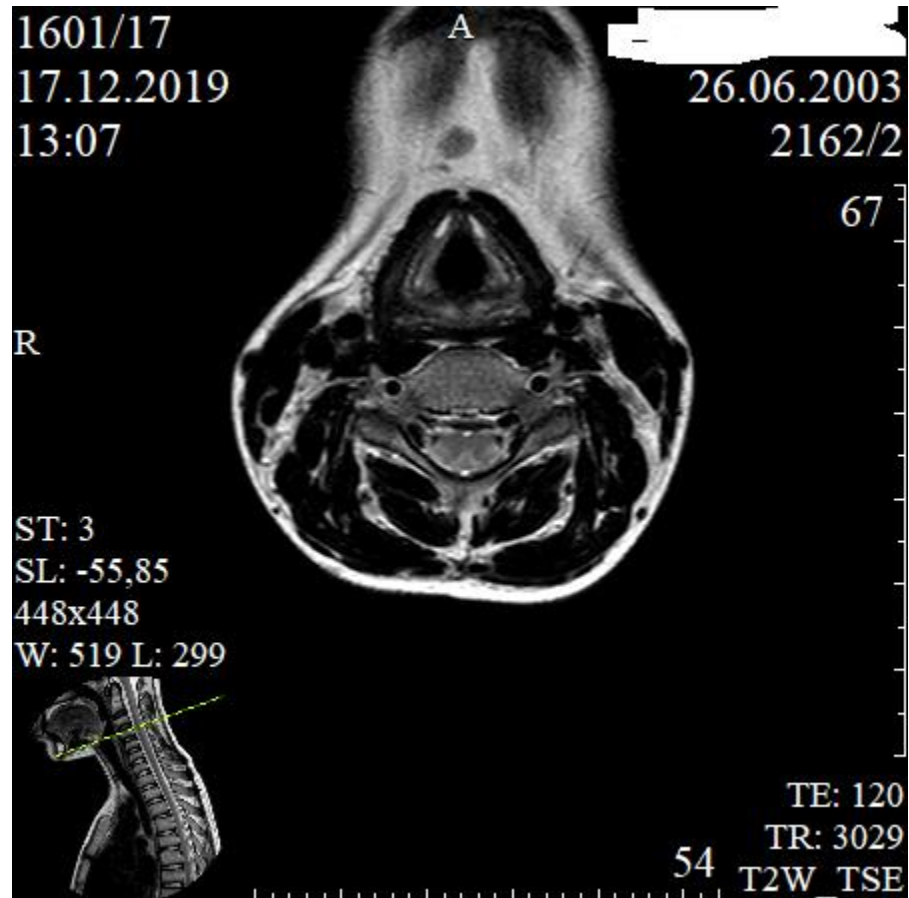
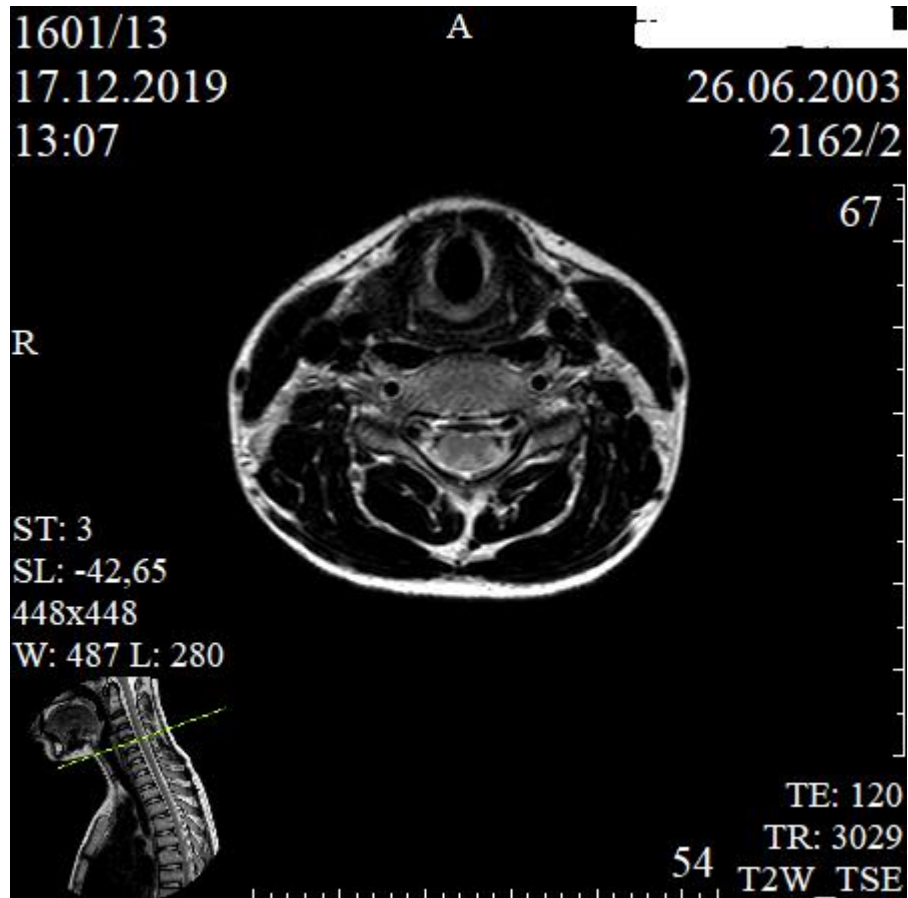
Обследование:

- **МРТ спинного мозга на уровне шейного и грудного отделов** от 17.12.19 – МР-картина патологических изменений ствола спинного мозга на уровне С1-Th9 с вовлечением задних и боковых канатиков, характерных для фуникулярного миелоза.
- **ФГДС** от 19.12.19 – эритематозно-экссудативный гастрит, выраженный, НР-позитивный. Дуоденит.
- **ЭНМГ** от 22.12.19 – выявлено снижение амплитуды по локтевому нерву – аксонопатия локтевого нерва. СПИ в норме. Проводимость по двигательным волокнам малоберцовым, большеберцовым нервам в пределах нормы, снижена амплитуда по сенсорным волокнам. (2-1,3) – аксонопатия большеберцового нерва, умеренная.









Обоснование диагноза

- На основании клинико-лабораторных и анамнестических данных диагностирована В₁₂-дефицитное состояние. Дисметаболическое заболевание спинного мозга и периферических нервов. Фуникулярный миелоз. Полиневропатия. G 95.1
- Была назначена заместительная терапия витамином В₁₂
- Частичный регресс неврологических проявлений получен к 14-му дню терапии.

Лечение:

- Цитофлавин 10,0 мл + раствор глюкозы 5% - 200,0, в/в капельно, с 11.12.19 по 17.12.19
- Пиридоксин 5% - 2 мл, физиологический раствор – 2,0 мл, в/в струйно, с 11.12.19 по 17.12.19
- Цианокобаламин 1000 мкг * 1 раз/день, с 17.12.19 по 19.12.19
- Цианокобаламин 500 мкг * 1 раз/день, 19.12.19-25.12.19.
- Массаж, лечебная физкультура.

В неврологическом статусе при выписке:

- ЧМИ — не нарушена. При ходьбе отмечается легкая атаксия, непостоянная.
- Объем активных и пассивных движений не ограничен. Мышечный тонус физиологический, симметричный. Атрофий нет. Мышечная сила 5 баллов. Сухожильные рефлексы с рук низкие, вызываются непостоянно, коленные вызываются непостоянно, ахилловы вызываются, симметричные. Патологические разгибательные стопные знаки с обеих сторон.
- Брюшные рефлексы живые, симметричные. Болевая чувствительность не нарушена.
- Нарушение поверхностной чувствительности, мышечно-суставного чувства в области стоп, выражено меньше.
- В позе Ромберга сохраняется сенситивная атаксия. Пальце-носовую, коленно-пяточную пробы выполняет нечётко, но лучше чем при поступлении.

Рекомендации при выписке:

- Наблюдение невролога
- **Полноценная диета.**
- Наблюдение гастроэнтеролога, педиатра по месту жительства.
- Рекомендации гастроэнтеролога: фосфалюгель 1 пак 3 раза в день после еды; небутин 1000мг 2 раза в день 2 недели, урсосан 250 мг 1 раз в день на ночь 3 недели, комбилипен 1т 2 раза в день 10 дней, креон 10 тыс 1 таб 2 раза в день с едой 10 дней, затем 1т 1 раз в день с едой 10 дней., диета, контроль билирубина, наблюдение гастроэнтеролога амбулаторно.
- Цианкобаламин 500 мкг в-м 1 раз в неделю 1 месяц
- Повторить анализ крови на содержание витамина B₁₂ в крови, после чего решение о дальнейшей схеме введения витамина B₁₂.
- Консультация гематолога ГБУЗ НО ДОП
- Курсы ЛФК, массажа.

Осмотр 05.02.2020

- 03.02.2020 витамин В₁₂ содержание 376 пг/мл (187-900)
- Общий анализ крови без значимых изменений.
- **В неврологическом статусе:** Менингеальные симптомы отрицательные. ЧМИ — не нарушена. При ходьбе атаксии нет. Объем активных и пассивных движений не ограничен. Мышечный тонус физиологический, симметричный. Атрофий нет. Мышечная сила 5 баллов. Сухожильные рефлексy с рук, коленные вызываются, ахилловы вызываются, не снижены. Патологические разгибательные стопные знаки с обеих сторон. Брюшные рефлексy живые, симметричные. Болевая чувствительность не нарушена. Нарушение тактильной чувствительности, мышечно-суставного чувства не выявлено. В позе Ромберга сохраняется лёгкая сенситивная атаксия. Пальце-носовую пробу выполняет чётко.

Спасибо за внимание !