

Краснов В.С., Беденко А.С., Тотолян Н.А., Скоромец А.А.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.

Продольно распространенный поперечный миелит, ассоциированный с интратекальным синтезом олигоклонального иммуноглобулина G и дефицитом витамина B₁₂

Дифференциальная диагностика поперечного миелита (ПМ) — непростая клиническая задача вследствие широкого спектра заболеваний, в структуре которых он может встречаться. При развитии воспалительных миелопатий также весьма актуальной является проблема коморбидности. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности установления нозологического диагноза в случае монофазного ПМ при сочетании нескольких вероятных причин его развития.

У пациентки с продольно распространенным ПМ и двумя предшествующими церебральными ишемическими инсультами при обследовании также выявлены сниженное содержание витамина B₁₂ в сыворотке крови и олигоклональные IgG в цереброспинальной жидкости. Поражение ЦНС рассматривается как возможное взаимодействие двух типовых патологических процессов: воспаления и тромбообразования. При этом дефицит витамина B₁₂ мог бы predispose к запуску и поддержанию вышеуказанных механизмов. Рассматриваются особенности формулирования диагноза у пациентов с подобными мультифакторными состояниями.

Ключевые слова: воспалительная миелопатия; продольно распространенный поперечный миелит; демиелинизация; дефицит витамина B₁₂; коморбидность.

Контакты: Владимир Сергеевич Краснов; krasnov_volod@mail.ru

Для ссылки: Краснов ВС, Беденко АС, Тотолян НА, Скоромец АА. Продольно распространенный поперечный миелит, ассоциированный с интратекальным синтезом олигоклонального иммуноглобулина G и дефицитом витамина B₁₂. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(3):71–75.

Longitudinally extensive transverse myelitis associated with intrathecal synthesis of oligoclonal immunoglobulin G and with vitamin B₁₂ deficiency

Krasnov V.S., Bedenko A.S., Totolyan N.A., Skoromets A.A.

*Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia
6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022*

The differential diagnosis of transverse myelitis (TM) is a challenging clinical problem due to a wide range of diseases, the pattern of which may include TM. Comorbidity is also a highly relevant problem in the development of inflammatory myelopathies. The described clinical case demonstrates difficulties in the nosological diagnosis in case of monophasic TM concurrent with its several probable causes.

An examination of a female patient with longitudinally extensive TM and a history of two cerebral ischemic strokes also revealed the reduced levels of vitamin B₁₂ in serum and oligoclonal IgG in cerebrospinal fluid. A CNS lesion is regarded as a possible interaction of two typical pathological processes: inflammation and thrombogenesis. In this case vitamin B₁₂ deficiency could predispose to the initiation and maintenance of the above mechanisms. The specific features of formulation of a diagnosis in patients with such multifactorial conditions are considered.

Keywords: inflammatory myelopathy; longitudinally extensive transverse myelitis; demyelination; vitamin B₁₂ deficiency; comorbidity.

Contact: Vladimir Sergeevich Krasnov; krasnov_volod@mail.ru

For reference: Krasnov VS, Bedenko AS, Totolyan NA, Skoromets AA. Longitudinally extensive transverse myelitis associated with intrathecal synthesis of oligoclonal immunoglobulin G and with vitamin B₁₂ deficiency. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(3):71–75.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-71-75>

Поперечный миелит (ПМ) в настоящее время определяют как патобиологически гетерогенный синдром воспалительной природы, который характеризуется развитием острой или подострой дисфункции спинного моз-

га с двигательными, сенсорными и вегетативными расстройствами ниже уровня поражения [1]. Дифференциальный диагноз ПМ включает широкий круг заболеваний: рассеянный склероз (РС), спектр состояний, отно-



Рис. 1. МРТ шейного отдела спинного мозга пациентки С., 52 лет (август 2015 г.). а – T2-взвешенное изображение (ВИ), сагиттальная проекция: зона гиперинтенсивного сигнала в структуре спинного мозга на уровне С₄–С₆, спинной мозг утолщен; б – T1-ВИ, постконтрастное, сагиттальная проекция: гиперинтенсивные фокусы накопления контрастного вещества на уровне С₄–С₆ в задних отделах спинного мозга; в – T2-ВИ, аксиальная проекция на уровне С₄: зона гиперинтенсивного сигнала с поражением всего поперечника спинного мозга за исключением небольшого участка в передних отделах спинного мозга

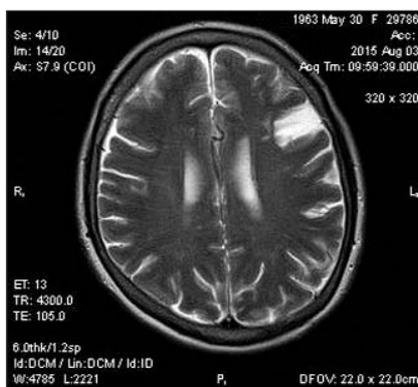


Рис. 2. МРТ головного мозга той же пациентки (август 2015 г.). T2-ВИ, аксиальная проекция: зона кистозно-глиозных изменений в коре левой лобной доли (последствия инсульта)



Рис. 3. МРТ головного мозга той же пациентки (январь 2009 г.). T2-ВИ, аксиальная проекция: зона гиперинтенсивного сигнала в левой затылочно-височной области с нечеткими контурами (картина ишемического инсульта), зона кистозно-глиозных изменений в левой лобной доле не определяется, визуализируется зона неоднородной интенсивности сигнала от левого сигмовидного синуса

сящихся к оптиконейромиелиту (ОНМ), рассеянный энцефаломиелит, системные воспалительные аутоиммунные процессы, нейросаркоидоз, паранеопластический, атипический, паринфекционный и инфекционный ПМ, миелит, индуцированный лекарственными средствами или токсинами [1–3]. Если причина не установлена, ПМ определяют как идиопатический [4]. Нередко имеет место коморбидность – тогда установить точный нозологический диагноз, в рамках которого объяснялось бы развитие ПМ, не представляется возможным, а вероятной причиной воспалительного поражения спинного мозга могут стать несколько факторов. При этом их вклад может быть как самостоятельным, так и совокупным, приводящим к поражению спинного мозга.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка С., 52 лет, поступила в неврологическое отделение в сентябре 2015 г. с жалобами на затруднение ходьбы из-за скованности в ногах, нарастающей при движении, неловкость при движениях и онемение в правой кисти.

Анамнез заболевания: 01.07.2015 г. появились периодические парестезии по типу симптома Лермитта в области ягодиц и ногах, ощущение скованности мышц, которые возникали во время ходьбы. С 02 по 04.07 парестезии не беспокоили, но легкая преходящая скованность в ногах сохранялась. С 05.07 указанные жалобы стали постоянными, ощущала утомляемость в ногах, онемение, а затем и слабость в правой кисти. С 09.07 ходьба без посторонней поддержки стала невозможной из-за нарастания мышечной слабости и спастичности в ногах, появились императивные позывы на мочеиспускание, запор. Пациентка лечилась амбулаторно, получала нейропротективную и сосудистую терапию. С конца июля по сентябрь отмечала постепенный частичный регресс симптомов. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела спинного мозга с контрастированием (август 2015 г.) выявлено протяженное очаговое поражение спинного мозга на уровне С₄–С₆ с признаками отека (утолщение спинного мозга) и активности процесса (участки контрастирования), предположительно воспалительной природы, без признаков компрессии (рис. 1, а–в). При МРТ головного мозга, выполненной в тот же период, в коре левой лобной доли выявлена зона атрофических и глиозных изменений – последствия бессимптомно перенесенного ишемического инсульта (рис. 2).

В анамнезе у пациентки артериальная гипертензия с адекватным контролем артериального давления. Также известно, что в январе 2009 г. перенесла ишемический инсульт в левой височно-затылочной области вследствие тромбоза левого сигмовидного синуса (рис. 3), который манифестировал головной болью, сенсомоторной афазией с последующим полным восстановлением. Данных в пользу менингита как причины тромбоза не получено, предполагалось неуточненное тромбоза

В анамнезе у пациентки артериальная гипертензия с адекватным контролем артериального давления. Также известно, что в январе 2009 г. перенесла ишемический инсульт в левой височно-затылочной области вследствие тромбоза левого сигмовидного синуса (рис. 3), который манифестировал головной болью, сенсомоторной афазией с последующим полным восстановлением. Данных в пользу менингита как причины тромбоза не получено, предполагалось неуточненное тромбоза

ботическое состояние. В мае 2015 г. — укусы клеща, не обследовалась, признаков воспалительной реакции (местной, системной) не отмечалось. Гинекологический, аллергологический, эпидемиологический анамнез без особенностей.

Соматический статус без особенностей. В неврологическом статусе выявлены следующие синдромы: 1) умеренный верхний центральный парез с преимущественной слабостью в дистальных отделах рук (в разгибателях кисти — 4 балла слева, 3 балла справа; в межкостных мышцах — 3 балла с двух сторон), центральный рефлекторный парез в ногах; 2) гипестезия в пальцах правой кисти, ослабление вибрационной чувствительности на медиальных лодыжках стоп; 3) умеренная сенситивная атаксия; 4) императивные позывы на мочеиспускание. Таким образом, клиническая картина соответствовала синдрому поперечной миелопатии с предполагаемым уровнем поражения выше шейного утолщения.

Проводилась дифференциальная диагностика между РС, ОНМ, системными аутоиммунными заболеваниями, нейросаркоидозом, инфекционным и паразитарным ПМ (нейроборрелиоз, вирус клещевого энцефалита, другие вирус-ассоциированные миелиты, сифилис), паранеопластическим ПМ, сосудистой миелопатией.

Клинический, биохимический анализы крови без особенностей. Показатели коагулограммы, скрининга на системные аутоиммунные заболевания (СРБ, СОЭ, антинуклеарный фактор) в норме. Данных, указывающих на антифосфолипидный синдром, не получено: антитела к кардиолипину, IgM, IgG, β_2 -гликопротеину, волчаночному антикоагулянту не обнаружены. Не выявлено данных в пользу ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, сифилиса. Люмбальная пункция: цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) прозрачная, бесцветная, белок — 554,0 мг/л (норма), плеоцитоз — $22,3 \cdot 10^6$ /л, преимущественно мононуклеары. В ЦСЖ выявлены олигоклональные IgG при поликлональном паттерне в сыворотке крови. Эти изменения подтверждают воспалительную природу процесса и указывают на интраккальный (в пределах ЦНС) синтез олигоклональных антител. Полимеразная цепная реакция в ЦСЖ положительная на вирус Эпштейна—Барр, по заключению инфекциониста данных, свидетельствующих об активном инфекционном процессе, а также показаний для проти-



Рис. 4. МРТ шейного отдела спинного мозга той же пациентки (октябрь 2015 г.). а — T2-ВИ, сагиттальная проекция: в структуре спинного мозга на уровне С₃₋₇ несколько зон гиперинтенсивного сигнала протяженностью не более одного сегмента, спинной мозг не утолщен; б — T1-ВИ, постконтрастное, сагиттальная проекция: не визуализируются участки накопления контрастного вещества; в — T2-ВИ, аксиальная проекция на уровне С₃: зона гиперинтенсивного сигнала в правых заднебоковых и левых боковых отделах поперечника спинного мозга (положительная динамика по сравнению с августом 2015 г.)

вирусной терапии нет. Не обнаружены в сыворотке и ЦСЖ антитела (IgM и IgG) к боррелиям (метод хемилюминесцентного иммунного анализа) и к вирусу клещевого энцефалита (метод иммуноферментного анализа). Активность ангиотензинпревращающего фермента в ликворе и сыворотке в норме. Антитела к аквапину 4 в сыворотке не выявлены. Уровень фолиевой кислоты в крови в норме. Уровень витамина В₁₂ в крови значительно снижен: 5,80 пмоль/л при первом и 11,0 пмоль/л при повторном исследовании (норма 133,0–675,0 пмоль/л).

Компьютерная томография грудной клетки (август 2015 г.): очаговых и инфильтративных изменений нет. Проведено обследование по поводу бессимптомного инфаркта в левой лобной доле, не получено убедительных данных, указывающих на атеротромботический, кардиогенный характер инсульта или инсульт вследствие патологии мелких внутримозговых сосудов. МРТ шейного отдела спинного мозга с контрастированием (октябрь 2015 г.): признаки очагового поражения спинного мозга на уровне С₃₋₇ без проявлений активности, положительная динамика в виде уменьшения зоны изменений по сравнению с августом 2015 г. (рис 4, а–в).

Результаты обследования позволили установить диагноз: продольно распространенный ПМ, ассоциированный с интраккальным олигоклональным синтезом IgG, дефицитом витамина В₁₂. Сопутствующие состояния: ишемический инсульт в левой затылочно-височной области от января 2009 г. вследствие тромбоза левого сигмовидного синуса. Ишемический инсульт в левой лобной области неутонченной давности.

Пациентке проведена терапия препаратом витамина В₁₂ в дозе 500 мкг внутримышечно (в/м) в течение 7 дней, затем по 500 мкг в/м еженедельно с последующим переходом на поддерживающую дозу 500 мкг в/м ежемесячно. Отмечалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности пареза в руках (в разгибателях кисти — 5 баллов слева, 4 балла справа; в межкостных мышцах — 4 балла с двух сторон), спастичности в ногах, степени выраженности тазовых расстройств. По результатам 6-месячного динамического наблюдения: неврологический статус без ухудшения, рецидивов заболевания не отмечалось.

Обсуждение. В приведенном наблюдении диагноз ПМ установлен на основании критериев, предложенных Рабочей группой по изучению острого ПМ [4, 5]. В соответствии с этими критериями у пациентки присутствовали признаки воспалительного процесса по данным МРТ спинного мозга в виде очагов, накапливающих контрастное вещество, а также по результатам исследования ЦСЖ – в виде плеоцитоза и олигоклональных IgG. Клинически миелит проявился как полный поперечный, а с учетом данных лучевой диагностики – как продольно распространенный.

Известно, что обнаружение олигоклональных IgG в ЦСЖ является предиктором развития РС у пациентов с ПМ, однако клинико-лучевой синдром продольно распространенного ПМ нехарактерен для РС [6, 7]. Более высокая диагностическая специфичность теста выявления олигоклональных IgG в ЦСЖ в отношении РС имеет место при синдроме парциального ПМ [7]. Феномен интратекальной продукции иммуноглобулинов может выявляться также при хронических нейроинфекциях (нейросифилисе, нейроборрелиозе и других, что обусловлено гуморальным иммунным ответом на соответствующий инфекционный агент), как иммунопатологический феномен ПМ – при заболеваниях спектра ОНМ и системных заболеваниях соединительной ткани [6]. Олигоклональный интратекальный синтез IgG в целом нехарактерен для параинфекционных и паранеопластических миелопатий [8]. В описываемом наблюдении продольно распространенный ПМ ассоциирован с олигоклональным IgG в ЦСЖ, что свидетельствует о повышенной вероятности рецидива [7, 9].

Известно, что у пациентов с РС, а также с другими демиелинизирующими заболеваниями повышена частота развития тромботических осложнений (антифосфолипидный синдром, венозные тромбозы, включая тромбозы синусов головного мозга) [10–12]. На основании клинических наблюдений обсуждается возможное взаимное влияние таких типовых патологических процессов, как воспаление и тромбоз [12]. Эти данные пока не имеют достаточной доказательной базы [10, 11]. В приведенном клиническом наблюдении имели место ПМ и два предшествующих эпизода тромботических осложнений (тромбоз левого поперечного синуса, бессимптомный инфаркт в левой лобной доле), что не позволяет исключить общие механизмы их развития у пациентки, хотя патологии в системе гемостаза не выявлено.

Миелопатия при дефиците кобаламина (витамин В₁₂) в типичных случаях имеет характерные проявления, что отражено и в нозологической терминологии – «подострая ком-

бинированная дегенерация спинного мозга» (код E53.8 по МКБ-10). В основе ее развития лежат демиелинизирующий процесс, вызванный нарушением синтеза миелина, и гибель аксонов [8, 13–15]. При МРТ в типичных случаях на T2-ВИ выявляется зона гиперинтенсивного сигнала, которая не противоречит критериям продольно распространенного ПМ, занимает преимущественно задние и боковые отделы спинного мозга на шейном и верхнегрудном уровнях, не накапливает контрастное вещество [8, 15]. Такие МРТ-проявления требуют исключения компрессионных и воспалительных причин [8]. Миелопатия вследствие дефицита В₁₂, как правило, не сопровождается интратекальным синтезом IgG [13]. У пациентов с РС в ряде случаев выявляется низкий уровень В₁₂ в сыворотке крови и ЦСЖ. Однако вклад дефицита витамина В₁₂ в патогенез РС не является однозначным [13]. Данные экспериментальных исследований позволяют предполагать важную роль кобаламина в патогенезе демиелинизирующих заболеваний [16]. В приведенном наблюдении клиническую картину ПМ нельзя полностью объяснить только дефицитом В₁₂, однако данные литературы позволяют рассматривать недостаточность кобаламина у пациентки как фоновое состояние, но только приводящее к демиелинизации в спинном мозге, но и потенциально способствующее активации аутоиммунного воспаления. Следует также отметить, что недостаточность витамина В₁₂ может быть сопряжена с гипергомоцистеинемией, что увеличивает риск тромбообразования [13].

В представленном клиническом случае поражение ЦНС может определяться взаимодействием двух типовых патологических процессов: воспаления и тромбообразования. Метаболические нарушения вследствие дефицита витамина В₁₂, по-видимому, предрасполагают к запуску и поддержанию вышеуказанных механизмов. Описанное клиническое наблюдение демонстрирует трудности установления нозологического диагноза у пациентов с монофазным ПМ при сочетании нескольких вероятных причин его развития. Весьма актуальной становится проблема изучения коморбидности при развитии воспалительных миелопатий. В подобных случаях в диагнозе целесообразно отражать ведущее клиническое проявление и все обоснованно значимые отклонения от нормы, выявленные при обследовании. Такой подход позволяет акцентировать внимание на механизмах, которые могут быть задействованы в формировании клинической картины. Пациенты с подобными мультифакторными состояниями, несомненно, нуждаются в дальнейшем наблюдении для верификации нозологического диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

- Beh SC, Greenberg BM, Frohman T, et al. Transverse myelitis. *Neurol Clin*. 2013 Feb;31(1):79–138. doi: 10.1016/j.ncl.2012.09.008.
- Jacob A, Weinschenker BG. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. *Semin Neurol*. 2008 Feb;28(1):105–20. doi: 10.1055/s-2007-1019132.
- Masson C. Acute transverse myelopathy: inflammatory or ischemic? *Presse Med*. 2005 Jul 2;34(12):869–77.
- Transverse Myelitis Consortium Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):499–505.
- Borchers AT, Gershwin ME. Transverse myelitis. *Autoimmun Rev*. 2012 Jan;11(3):231–48. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.018. Epub 2011 May 18.
- Calvo AC, Mane Martinez MA, Alentorn-Palau A, et al. Idiopathic acute transverse myelitis: outcome and conversion to multiple sclerosis in a large series. *BMC Neurol*. 2013 Oct 3;13:135. doi: 10.1186/1471-2377-13-135.
- Scott TF, Frohman EM, De Seze J, et al. Evidence-based guideline: Clinical evaluation and treatment of transverse myelitis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Dec 13;77(24):2128–34. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823dc535. Epub 2011 Dec 7.
- Grandos A, GarcTa L, Ortega C, Lopez A. Diagnostic approach to myelopathies. *Rev Colomb Radiol*. 2011;22(3):1–21.
- Евдошенко ЕП, Заславский ЛГ, Лапин СВ и др. Рецидивирующий распространенный поперечный миелит, ассоциированный с антителами к аквапорино-4. Неврологиче-

- ский журнал. 2011;(3):34-8. [Evdoshenko EP, Zaslavskii LG, Lapin SV, et al. Common recurrent transverse myelitis, associated with antibodies to aquaporin-4. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;(3):34-8. (In Russ.)].
10. Koudryavtseva T, Renna R, Plantone D, Mainero C. Demyelinating and thrombotic diseases of central nervous system: common pathogenic and triggering factors. *Front Neurol*. 2015 Mar 24;6:63. doi: 10.3389/fneur.2015.00063. eCollection 2015.
11. Maurelli M, Bergamaschi R, Candeloro E, et al. Cerebral venous thrombosis and demyelinating diseases: report of a case in a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis onset and review of the literature. *Mult Scler*. 2005 Apr;11(2):242-4.
12. Al-Hashel JY, Ahmed SF, Alexander KJ, Ahmed W. Cerebral venous thrombosis in a patient with clinically isolated spinal cord syndrome. Hindwai publishing corporation. *Case Rep Neurol Med*. 2013;2013:364869. doi: 10.1155/2013/364869. Epub 2013 Aug 5.
13. Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y. Vitamin B₁₂, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2005 Jun 15;233(1-2):93-7.
14. Sethi NK, Robilotti E, Sadan Y. Neurological manifestations of vitamin B₁₂ deficiency. *The Internet Journal of Nutrition and Wellness*. 2005;2(1):1-7.
15. Senol MG, Sonmez G, Ozdag F, Saracoglu M. Reversible myelopathy with vitamin B₁₂ deficiency. *Singapore Med J*. 2008 Nov;49(11):e330-2.
16. Mastronardi FG, Min W, Wang H, et al. Attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis and nonimmune demyelination by IFN-beta plus vitamin B₁₂: treatment to modify notch-1/sonic hedgehog balance. *J Immunol*. 2004 May 15;172(10):6418-26.

Поступила 15.07.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.