



Поражение нервной системы при интоксикации закисью азота:

особенности клинической картины, диагностики и лечения на примере собственного клинического наблюдения

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Подготовили:
Супонева Наталья Александровна,
Арестова Алина Сафовна

РЕЗЮМЕ

Интоксикация закисью азота — нередкое явление среди употребляющих данное вещество молодежи в рекреационных целях. Основным грозным последствием данного вида развлечения является развитие миелополлинейропатии, причем симптоматика полинейропатии наблюдается чаще и имеет особенность дебютировать остро или подостро. В основе развития неврологических осложнений интоксикации «веселящим газом» лежит дефицит витамина B_{12} , однако лабораторное подтверждение данного состояния сопряжено с рядом особенностей. Между тем, критически важным аспектом терапии неврологических нарушений, вызванных интоксикацией закисью азота, является назначение терапевтических доз витамина B_{12} на протяжении длительного срока. В статье представлен клинический случай, демонстрирующий трудности верификации дефицита витамина B_{12} у таких больных и целесообразность назначения пероральной формы цианокобаламина.

ВВЕДЕНИЕ

Об известных свойствах «веселящего газа» (закись азота, N_2O) вызывать преходящее чувство эйфории и расслабления известно с начала 19 века. Впервые вещество было синтезировано в 1793 году английским ученым Джозефом Пристли, и вскоре после этого закись азота, благодаря своим свойствам, стала пользоваться популярностью среди высшего общества Великобритании в развлекательных учреждениях и на вечеринках¹. Расслабляющий и анальгезирующий эффекты закиси азота наступают в течение нескольких секунд после вдыхания, достаточно быстро достигают пика и исчезают без остаточных явлений. Подобные свойства «веселящего газа», наряду с его доступностью и небольшой стоимостью объясняют высокую частоту употребления этого вещества молодежью в рекреационных целях. Согласно мировой статистике, закись азота занимает 7 место по частоте употреблений среди наркотиков². Кроме того, в мире отмечается дальнейший рост числа потребителей закиси азота, хотя в России официальной статистики пока нет^{3, 4}.

В настоящее время вещество широко используется во многих отраслях — в пищевой, автомобильной промышленности, в медицине. Закись азота является безопасным ингаляционным анестетиком, который применяется в стоматологической, гинекологической и хирургической практике⁵.

Однако мнение об отсутствии последствий употребления закиси азота ошибочно. Еще в 1956 году был описан случай острой апластической анемии на фоне длительной анестезии N_2O у пациента со столбняком⁶. Позднее, в 1978 году опубликована серия 15 случаев развития неврологических нарушений на фоне злоупотребления закисью азота, и число подобных публикаций за последние 10 лет только растет⁷. Накопленный опыт свидетельствует о наличии прямой связи между употреблением «веселящего газа» и риском развития неврологических нарушений. Несмотря на это, среди пациентов сохраняется ошибочное представление о безопасности данного развлечения, а среди докторов низкий уровень настороженности и информированности о клинических проявлениях и тактике лечения таких больных⁸.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

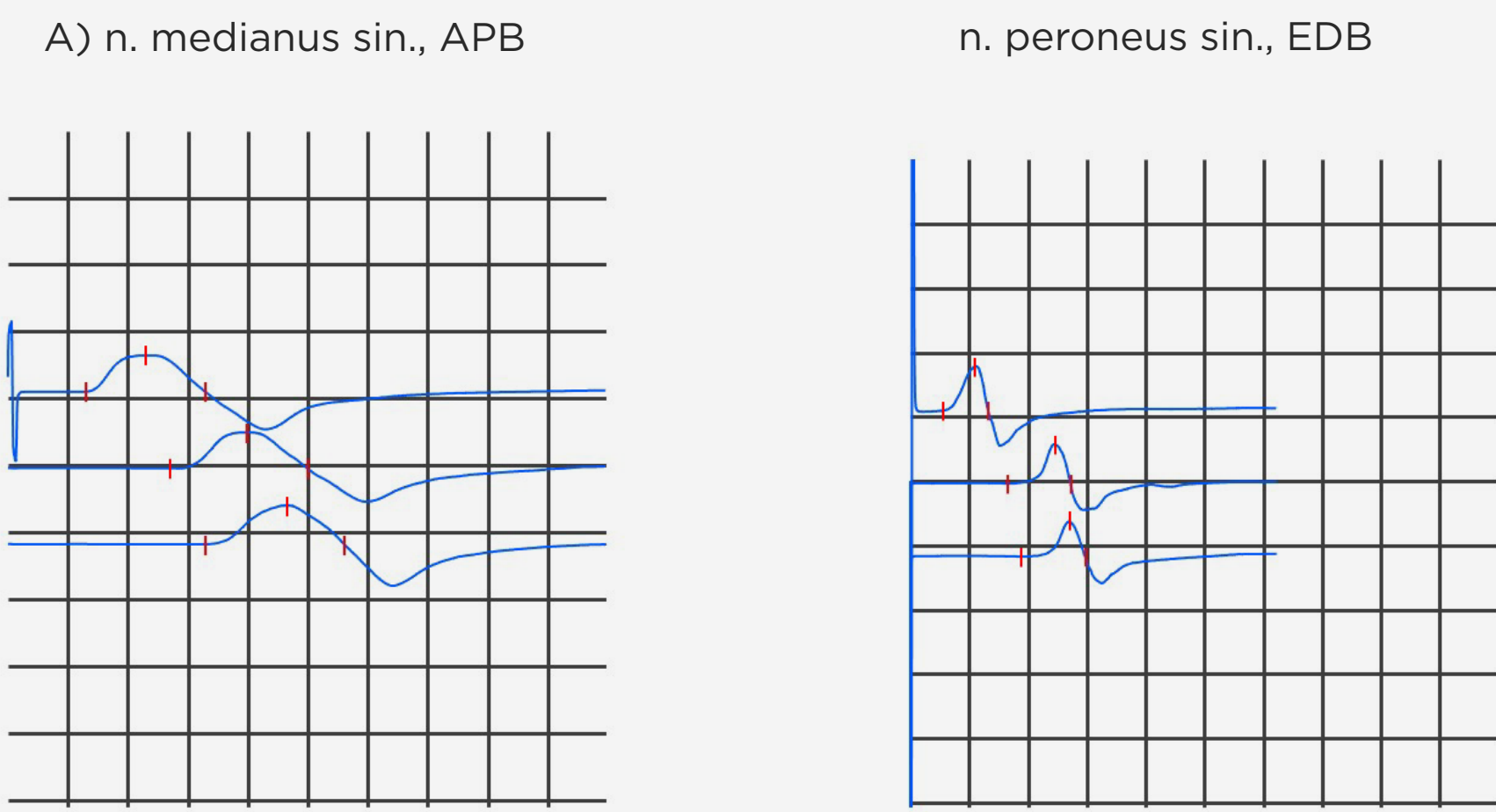
За консультацией невролога обратилась 19-летняя пациентка, у которой на фоне полного благополучия развилась симптоматика покалывания, онемения, слабости в стопах и шаткости походки. В течение недели присоединились слабость и нарушение чувствительности в руках, онемение распространилось со стоп до грудного отдела. В дебюте жалоб консультирована неврологом по месту жительства — состояние было расценено как соматоформное, назначены психотропные препараты.

В связи с прогрессированием симптоматики, значительного снижения качества жизни (не могла водить автомобиль, помыть голову) была госпитализирована в стационар по месту жительства для установления диагноза. При осмотре отмечался дистальный тетрапарез — в руках 4 балла, в ногах — 3 балла, сухожильные рефлексы с рук были снижены, с ног не вызывались. Тонус в мышцах ног был не грубо повышен по спастическому типу, пирамидных знаков не выявлено. Данных за чувствительные нарушения не получено, однако отмечено наличие координаторных нарушений, сенситивной атаксии. Вибрационная чувствительность не оценивалась.

При сборе анамнеза пациентка указала на факт употребления в течение последних 4 месяцев закиси азота с целью преодоления стресса и тревоги — с частотой 5-10 раз в месяц в объеме вплоть до 30 литров ежедневно на протяжении трех дней накануне дебюта симптоматики.

В лабораторных анализах крови обращало на себя внимание незначительное снижение уровня гемоглобина (115 г/л), остальные параметры были в пределах нормы. Развернутый биохимический анализ крови, скрининг на ВИЧ, сифилис, гепатит В и С — без особенностей. Уровень витамина В₁₂ составил более 1000 (пг/мл). По данным электронейромиографии (ЭНМГ) получены признаки сенсо-моторной полинейропатии аксонально-демиелинизирующего типа, наиболее выраженной в нижних конечностях (рис. 1).

Результаты ЭНМГ-исследования срединного и малоберцового нервов слева спустя 1 месяц от дебюта заболевания



Б) Результаты исследования моторных порций срединного и малоберцового нервов слева

Точка стимуляции	Латентность, мс	Амплитуда, мВ	Скорость, м/с
n. medianus, sin., APB			
Запястье	3.89	5.4	51.5
Локтевой сгиб	8.11	5.3	
Средняя треть плеча	9.87	5.8	
n. peroneus sin., EDB			
Голеностоп	4.46	1.37	35.0
Ниже fibula	13.2	1.22	
Подколен. ямка	15.1	1.12	

Результаты исследования сенсорных порций срединного и поверхностного малоберцового нервов слева

Точка стимуляции	Латентность, мс	Амплитуда, мВ	Скорость, м/с
n. medianus, sin			
Запястье	3.56	33.1	53.1
n. peroneus superficialis sin.			
Голень	ответ не зарегистрирован		

Рис. 1. Результаты ЭНМГ-исследования срединного и малоберцового нервов слева спустя 1 месяц от дебюта заболевания

Выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника — очаговой патологии не выявлено.

По результатам установлен диагноз токсической полинейропатии на фоне употребления закиси азота.

Пациентке проводилось парентеральное введение цианокобаламина, тиамина, терапия ипидакрином, тиоктовой кислотой, реабилитационные мероприятия с положительным эффектом в виде стабилизации состояния и неполного восстановления чувствительности.

После выписки пациентке рекомендовано продолжить прием нейрометаболической терапии, витаминов группы В в составе комплекса.

Спустя месяц состояние пациентки ухудшилось — выросли парезы, онемение, нарушилась ходьба вплоть до необходимости использования инвалидного кресла.

Обращалась к неврологу, рекомендовано дообследование. Выполнена люмбальная пункция — общий анализ спинномозговой жидкости в пределах нормы, выявлен поликлональный тип синтеза IgG; в анализах крови — общий и биохимический анализы без отклонений, витамин B₁₂ — 250 пг/мл. По данным ЭНМГ — признаки выраженной моторно-сенсорной аксонально-демиелинизирующей полинейропатии в ногах.

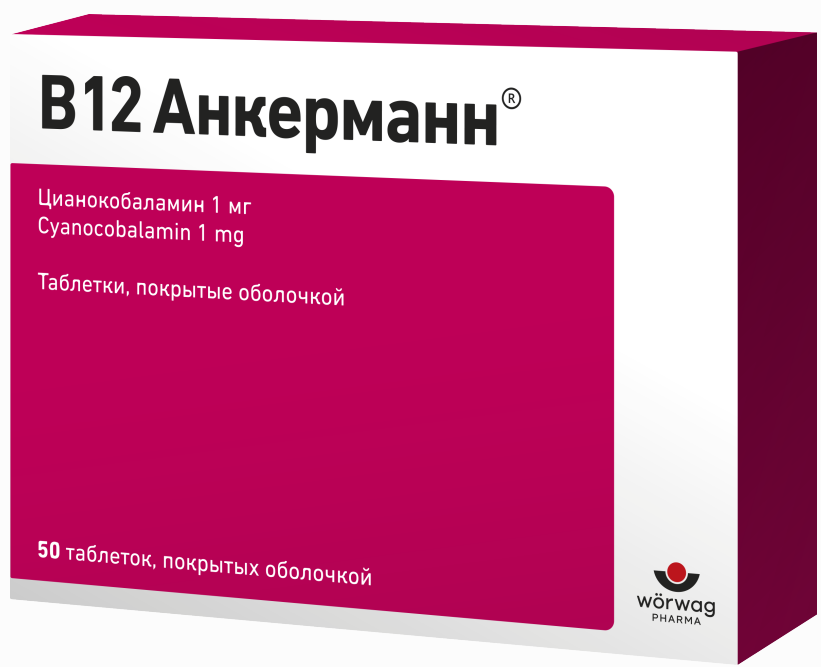
По результатам обследований даны рекомендации продолжить прием нейрометаболической терапии и витаминов группы В, реабилитационные мероприятия.

В связи с продолжающимся ухудшением пациентка обратилась за консультацией в Научный центр неврологии, где диагноз токсической полинейропатии был переформулирован на B₁₂-дефицитную миелополинейропатию вследствие употребления закиси азота, рекомендован анализ крови на уровень гомоцистеина, смена терапии на прием витамина B₁₂ перорально в дозировке 1000 мкг ежедневно (B12 Анкерманн®).

В динамике через месяц (спустя 4 месяца от дебюта) отмечен положительный эффект в виде нарастания силы в ногах, возможности самостоятельной ходьбы в голеностопных ортезах, неполного восстановления чувствительности в нижних конечностях. Симптоматика в руках полностью регрессировала.

При анализе крови уровень гомоцистеина составил 8,6 мкмоль/л, активного витамина B₁₂ (голотранскобаламин) 256 пкмоль/л. По данным ЭНМГ моторные ответы с нервов ног не зарегистрированы.

В связи с продолжающимся клиническим улучшением, пациентке было рекомендовано продолжить ежедневный прием цианокобаламина 1000 мкг перорально (B12 Анкерманн®).



B12 Анкерманн® — единственный лекарственный препарат в таблетках для нормализации витамина B₁₂ даже у пациентов с нарушением всасывания^{1, 2}

[КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «Недостаточность витамина B₁₂»³](#)

1. ОХЛП B12 Анкерманн®. РУ №ЛП-№(000075)-(РГ-РУ)
2. B12 Анкерманн® — единственный в России лекарственный препарат с дозировкой витамина B₁₂ 1000 мкг в таблетках по данным аналитической базы данных IQVIA, 2 кв. 2024 г.
3. Клинические рекомендации РНМОТ «Недостаточность витамина B₁₂», 2023 rnmot.org/video/repository/kr_nedostatocnosty_vitamina_v12_3984839e.pdf



Дальнейшее наблюдение за пациенткой составило порядка 1 года, на протяжении которого она продолжала прием B12 Анкерманн® в связи с сохраняющейся положительной динамикой вплоть до полного восстановления силы и чувствительности в ногах.

Динамика течения заболевания



Рис. 2 Динамика течения заболевания

ОБСУЖДЕНИЕ

В основе токсического действия закиси азота лежит его влияние на метаболизм витамина V_{12} (кобаламина). V_{12} является водорастворимым витамином, который играет ключевую роль в целом ряде жизненно важных процессов в организме человека — метилирование ДНК, рост и деление клеток, метаболизм жиров, белков и углеводов, выполняет роль кофактора важных реакций. Дефицит витамина V_{12} затрагивает функционирование всех систем организма, но в большей степени — нервной и кровеносной^{9,10}.

N_2O приводит к необратимой инактивации витамина V_{12} за счет окисления его кобальтовой части Co^{1+} до бивалентного (Co^{2+}) или трехвалентного состояния (Co^{3+})¹¹. В результате ингибируется синтез метионина из гомоцистеина, что приводит к макроцитарной анемии, а также превращение метилмалоновой кислоты в сукцинил-КоА, следствием чего является нарушение образования белов миелиновой оболочки нерва, нарушение целостности аксонов. Кроме того, закись азота может напрямую вызывать нейротоксический эффект за счет ингибирования синтеза и высвобождения ксантина и моноаминов (дофамина, норадреналина и серотонина). Подобные свойства «веселящего газа» объясняют преимущественное поражение нервной системы среди пациентов, злоупотребляющих данным веществом, при этом доля пернициозной анемии составляет не более 13-15% случаев и является скорее результатом длительно существующего дефицита витамина V_{12} ¹¹⁻¹³.

Среди неврологических проявлений специфичным симптомом дефицита V_{12} является сенсо-моторная полинейропатия и фуникулярный миелоз. Развитие периферической полинейропатии при интоксикации закисью азота наступает чаще и может достигает 97% случаев¹⁴. В неврологической картине отмечается симметричное снижение чувствительности и слабость в конечностях, координаторные нарушения и неустойчивость при ходьбе, снижение или угнетение сухожильных рефлексов. Реже встречаются тазовые расстройства, эректильная дисфункция, симптом Лермитта, пирамидные знаки^{8,14-15}. Особенностью полинейропатии на фоне злоупотребления лвеселящим газом» является острое или подострое развитие симптоматики (до 4-8 недель), что требует дифференциальной диагностики в первую очередь с синдромом Гийена-Барре⁸. В представленном случае у пациентки также симптомы полинейропатии развились стремительно — спустя 2 недели от дебюта была утрачена способность самостоятельной ходьбы, ряда бытовых навыков.

В каких случаях при ингаляции закисью азота развивается неврологический дефицит? Считается, что к факторам риска относится продолжительность воздействия и доза, ингалирование в плохо вентилируемом помещении, а также изначальный уровень витамина V_{12} ¹⁶. Исследования показывают, что у пациентов с изначальным низким уровнем витамина V_{12} (сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, приводящие к мальабсорбции, гельминтозы, вегетарианская или веганская диета, алкоголизм) токсическое действие закиси азота может наступить даже однократном эпизоде интоксикации¹⁷.

С целью инструментальной оценки неврологических нарушений используется ЭНМГ и МРТ. Нейрофизиологическая картина обычно представлена смешанным — аксональным и демиелинизирующим характером поражения моторных и сенсорных волокон периферических нервов с преимущественным аксональным компонентом. Изменения чаще носят симметричный характер и наиболее выражены в нижних конечностях^{18,19}. Однако изменения при ЭНМГ у части пациентов могут отсутствовать, в частности, при не грубом нарушении чувствительности⁸.

МРТ спинного мозга позволяет подтвердить наличие миелита, исключить иную этиологию. Картина МР-изменений при миелопатии на фоне интоксикации закисью азота характеризуется гиперинтенсивным сигналом в режиме T2/STIR от задних столбов спинного мозга в шейном отделе, чаще в сегментах C3-C5, что объясняется высокой плотностью миелинизированных волокон в составе тонкого пучка (fasciculus gracilis) на данном уровне. На аксиальных срезах визуализируется характерная картина перевернутой буквы V или «заячьих ушей». Вовлечение грудного отдела спинного мозга менее характерно, как и накопление очагом контрастного вещества²⁰. Картина миелита развивается не у всех пациентов, злоупотребляющих закисью азота, поэтому назначение МРТ спинного мозга целесообразно только в случае характерной неврологической симптоматики⁸. В нашем случае у пациентки клинические симптомы миелита отмечались только в дебюте заболевания и были представлены только нарушением чувствительности по проводниковому типу и не выраженным повышением мышечного тонуса в ногах, хотя по данным МРТ признаков миелита не было выявлено. В остальном имеющаяся симптоматика была проявлением полинейропатии, что является наиболее характерным для такой группы больных^{14,15}.

В связи с очень коротким периодом полужизни закиси азота и быстрым выведением его через легкие после вдыхания, лабораторное подтверждение интоксикации данным веществом возможно только косвенно путем определения уровня витамина B₁₂ в крови. Однако данный метод исследования имеет ряд нюансов. Во-первых, референсные значения цианокобаламина в крови имеют широкий диапазон и могут отличаться в разных лабораториях. Кроме того, существует понятие функционального дефицита витамина B₁₂, что в ряде случаев может быть вызвано приемом поливитаминов — уровень B₁₂ в крови повышается, но недостаточен для восполнения дефицита в клетках и тканях²¹. Во-вторых, данные исследований показывают, что у пациентов с неврологической симптоматикой, развившейся на фоне злоупотребления «веселящим газом», уровень витамина B₁₂ может быть нормальным, пониженным или даже выше границы нормы. Это связано с тем, что N₂O ингибирует работу B₁₂ преимущественно в клетках и тканях, но не в крови²². Отсюда, лабораторный анализ содержания кобаламина является мало специфичным. Представленный случай наглядно демонстрирует подобный вывод, поскольку на протяжении всей истории болезни у пациентки уровень B₁₂ в крови был в пределах нормы и даже выше в дебюте заболевания.

Более точным методом определения содержания витамина B₁₂ является исследование уровня его активной формы — голотранскобаламина, либо косвенных показателей — метилмалоновой кислоты и гомоцистеина. Исследование метилмалоновой кислоты в рутинной практике не используется ввиду дороговизны, при этом повышение гомоцистеина является весьма чувствительным методом диагностики дефицита B₁₂, поскольку может возникать даже до изменений значения показателей B₁₂ в крови^{21,23,24}.



Терапия неврологических осложнений на фоне интоксикации закисью азота заключается в отказе от дальнейшего потребления вещества, приеме витамина B₁₂ и проведении реабилитационно-восстановительного лечения. Дополнительно целесообразно назначение метионина и фолиевой кислоты ввиду частого сочетания их дефицита с недостатком B₁₂^{15,23}.

Универсального режима приема витамина B₁₂ не существует, длительность и частота приема может варьировать в зависимости от тяжести симптоматики, индивидуальных особенностей пациента, скорости достижения целей терапии — нормализации уровня гомоцистеина и регресса неврологического дефицита.

Традиционно назначается внутримышечное введение цианокобаламина в течение недели или 2 недель ежедневно с последующим приемом 1 раз в неделю. Длительность терапии и дальнейший режим приема определяется индивидуально^{8,23}. Парентеральная терапия цианокобаламином может быть сопряжена с перечнем негативных моментов — риск постинъекционных осложнений, организационные сложности, низкая комплаентность, что подчеркивает преимущество перед пероральной формой B₁₂. Результаты ряда рандомизированных исследований продемонстрировали сопоставимую безопасность и эффективность по нормализации биохимических параметров и восстановлению неврологического дефицита при приеме перорального цианокобаламина в дозировке 1000 мкг в сравнении с инъекционной терапией^{21,25-28}. **Таким образом, высокодозный пероральный цианокобаламин является более современной и безопасной альтернативой инъекционной форме, что наиболее актуально для случаев длительной терапии**²⁴. Случай нашей пациентки наглядно демонстрирует необходимость длительного приема цианокобаламина, причем в адекватной дозе. После кратковременного улучшения на фоне инъекций цианокобаламина, пациентка продолжила терапию комплексом витаминов группы В, после чего наблюдалось значительное ухудшение вплоть до необходимости использования инвалидного кресла. Причина в том, что в комбинированных препаратах содержание витамина B₁₂ недостаточно для адекватной коррекции его дефицита, кроме того не все торговые наименования таких препаратов содержат в своем составе витамин B₁₂. Назначение приема перорального витамина B₁₂ (B12 Анкерманн®) в дозировке 1000 мкг ежедневно позволило стабилизировать состояние с дальнейшим постепенным полным восстановлением двигательных и чувствительных нарушений. В общей сложности терапия продолжалась весь период положительной динамики состояния, что составило около 1 года.



Прогноз восстановления неврологического дефицита при интоксикации закисью азота, в целом, достаточно благоприятный, однако зависит от исходной выраженности поражения нервной системы и своевременности назначения патогенетической терапии. Полное восстановление зачастую требует нескольких месяцев, однако у небольшого числа больных — по ранее представленным нами данным — у 6%, изменения остаются необратимыми⁸.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее распространенным проявлением интоксикации закиси азота является полинейропатия с острым/подострым развитием симптоматики. В представленном случае первоначальный диагноз токсической полинейропатии свидетельствует о низкой информированности среди врачей о связи поражения нервной системы при отравлении N₂O с дефицитом витамина B₁₂. Лабораторная диагностика данного состояния имеет свои нюансы — определение уровня витамина B₁₂ в крови малоинформативно, наиболее чувствительным методом в подтверждении дефицита B₁₂ является определение его активной формы голотранскобаламина, либо косвенных показателей — гомоцистеина или метилмалоновой кислоты. В лечении неврологических проявлений, вызванных интоксикацией закисью азота, важным аспектом является назначение терапевтических доз цианокобаламина на длительный срок под контролем клинической динамики и уровня гомоцистеина. Следует учитывать, что содержание витамина B₁₂ в комбинированных препаратах недостаточно для адекватного восполнения его дефицита, а эффективной и безопасной альтернативой инъекционной форме цианокобаламина является пероральная терапия, которая является оптимальным выбором для таких больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Randhawa G, Bodenham A. The increasing recreational use of nitrous oxide: history revisited. Br J Anaesth. 2016; 116:321-324. <https://doi.org/10.1093/bja/aev297>

2. National Survey on Drug Use and Health. Table 1.88B – Specific Hallucinogen, Inhalant, Needle, and Heroin Use in Lifetime, by Age Group: Percentages. 2012–2013. Accessed September 21, 2024. <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabsPDFWHTML2013/Web/PDFW/NSDUH-DetTabsSect1peTabs88to92-2013.pdf>.

3. Einsiedler M, Vouilleminot P, Demuth S, Kalaaji P, Bogdan T, Gauer L, Reschwein C, Nadaj-Pakleza A, de Sèze J, Kremer L, Schroder I, Bigaut K. A rise in cases of nitrous oxide abuse: neurological complications and biological findings. J Neurol. 2022;269:577–582. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10702-7>

4. Zheng D, Ba F, Bi G, Guo Y, Gao Y, Li W. The sharp rise of neurological disorders associated with recreational nitrous oxide use in China: a single-center experience and a brief review of Chinese literature. J Neurol. 2020;267:422–429. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09600-w>

5. Xiang Y, Li L, Ma X, Li S, Xue Y, Yan P, Chen M, Wu J. Recreational Nitrous Oxide Abuse: Prevalence, Neurotoxicity, and Treatment. Neurotox Res. 2021;39: 975–985. <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00352-y>

6. Oussalah A, Julien M, Levy J, Hajjar O, Franczak C, Stephan C, Laugel E, Wandzel M, Filhine-Tresarrieu P, Green R, Gueant J-L. Global burden related to nitrous oxide exposure in medical and recreational settings: a systematic review and individual patient data meta-analysis. J Clin Med. 2019;8:551. <https://doi.org/10.3390/jcm8040551>

7. Layzer R. Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. Lancet. 1978;2:1227–1230. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)92101-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92101-3)

8. 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. [Suponeva N.A., Grishina D.A., Grozova D.A. i dr. Nevrologicheskie oslozhneniya i patogeneticheskaya terapiya pri hronicheskoy intoksikacii zakis'yu azota («veselyashchij gaz») u posetitelej nochnyh klubov. Nervno-myshechnye bolezni. 2020;10(3):49–62. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-3-49-62>

9. Smith C, McCann P, Slauer R, Gilbert E. Recreational nitrous oxide and pernicious anemia-associated vitamin B12 deficiency in a patient presenting with sensorimotor polyneuropathy. Prim Care Companion CNS Disord. 2021; 23(2): 28458. <https://doi.org/10.4088/PCC.20i02751>

10. Kräutler B. Vitamin B12: chemistry and biochemistry. Biochem Soc Trans I. 2005; 33 (4): 806–810. <https://doi.org/10.1042/BST0330806>

11. Sanders R., Weimann J., Maze M., Warner D., Warner M. Biologic Effects of Nitrous Oxide: A Mechanistic and Toxicologic Review. Anesthesiology. 2008; 109:707–722. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181870a17>

12. Emmanouil D. E., Quock R. M. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. Anesth Prog. 2007;54(1):9–18. [https://doi.org/10.2344/0003-3006\(2007\)54\(9:AIUTAO\)2.0.CO;2](https://doi.org/10.2344/0003-3006(2007)54(9:AIUTAO)2.0.CO;2)

13. Перекатова Т.Н., Остроумова М.Н. Еще раз о дефиците витамина B12. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(1):185–95. [Perekatova T.N., Ostroumova M.N. Eshche raz o deficite vitamina V12. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika. 2009;2(1):185–95. (In Russ.)]

14. Yu M., Qiao Y., Li W., Fang X., Gao H., Zheng D., Ma Y. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors in 110 patients with nitrous oxide abuse. Brain Behav. 2022;12:e2533. <https://doi.org/10.1002/brb3.2533>

15. Carakani A., Jaffe R.J., Savla D., Welch A.K., Protin, C.A., Bryson, E.O., McDowell, D.M. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature. Am J Addict. 2016;25:358-369. <https://doi.org/10.1111/ajad.12372>

16. Keddle S., Adams A., Kelso A.R.C., Turner B., Schmierer K., Gnanapavan S., Malaspina A., Giovannoni G., Basnett I., Noyce A.J. No laughing matter: subacute degeneration of the spinal cord due to nitrous oxide inhalation. J Neurol. 2018; 265:1089–1095. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8801-3>

17. Bonev V., Wyatt M., Barton M.J., Leitch M.A. Severe length-dependent peripheral polyneuropathy in a patient with subacute combined spinal cord degeneration secondary to recreational nitrous oxide abuse: A case report and literature review. Clin Case Rep. 2023; 11:e6881. doi:10.1002/ccr3.6881

18. Jiang J., Shang X., Wang X., Chen H., Li W., Wang Y., Xu J. Nitrous oxide-related neurological disorders: Clinical, laboratory, neuroimaging, and electrophysiological findings. Brain and Behavior. 2021;11, e2402. <https://doi.org/10.1002/brb3.2402>

19. Fang X., Yu M., Zheng D., Gao H., Li W., Ma Y. Electrophysiologic Characteristics of Nitrous-Oxide-Associated Peripheral Neuropathy: A Retrospective Study of 76 Patients. Journal of Clinical Neurology. 2023;19(1):44–51.<https://doi.org/10.3988/jcn.2023.19.1.44>

20. Gao H., Li W., Ren J., Dong X., Ma Y., Zheng D. Clinical and MRI Differences Between Patients With Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord Related vs. Unrelated to Recreational Nitrous Oxide Use: A Retrospective Study. Front. Neurol. 2021;12:626174. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.626174>

21. Резолюция совета экспертов «Недостаточность/дефицит витамина B12 в клинической практике». Профилактическая медицина. 2023;26(1):109–113. [Rezolyuciya soveta ekspertov «Nedostatochnost/deficit vitamina B12 v klinicheskoy praktike». Profilakticheskaya medicina. 2023;26(1):109–113. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/profmed202326011109>

22. Bao, L., Li, Q., Li, Q., Chen, H., Zhang, R., Shi, H., Cui, G. Clinical, Electrophysiological and Radiological Features of Nitrous Oxide-Induced Neurological Disorders. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2020;16, 977–984. <https://doi.org/10.2147/NDT.S236939>

23. Paris A., Lake L., Joseph A., Workman A., Walton J., Hayton T., Evangelou N., Lilleker J., Ayling R., Nicholl D., Noyce A. Nitrous oxide-induced subacute combined degeneration of the cord: diagnosis and treatment. Pract Neurol. 2023;23:222–228. <https://doi.org/10.1136/pn-2022-003631>

24. Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Бакулин И.Г., Вавилова Т.В., Галстян Г.Р., Демидова Т.Ю., Дзгоева Ф.Х., Каронова Т.Л., Лукина Е.А., Мкртумян А.М., Петунина Н.А., Пономарев Р.В., Супонева Н.А., Сухарева О.Ю., Шамхалова М.Ш. Недостаточность/дефицит витамина В 12 у пациентов в практике эндокринолога. Сахарный диабет. 2024;27(3):314–320. [Mokrysheva N.G., Shestakova M.V., Ametov A.S., Anciferov M.B., Bakulin I.G., Vavilova T.V., Galstyan G.R., Demidova T.Yu., Dzgoeva F.H., Karonova T.L., Lukina E.A., Mkrumyan A.M., Petunina N.A., Ponomarev R.V., Suponeva N.A., Suhareva O.Yu., Shamhalova M.Sh. Nedostatochnost/deficit vitamina V 12 u pacientov v praktike endokrinologa. Saharnyj diabet. 2024;27(3):314–320. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM13181>

25. Kuzminski A.M., Del Giacco E.J., Allen R.H., Stabler S.P., Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. Blood. 1998;92:1191–1198. <https://doi.org/10.1182/blood.V92.4.1191>

26. Bolaman Z., Kadikoylu G., Yukselen V., Yavasoglu I., Barutca S., Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. Clin Ther. 2003;25:3124–3134. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(03\)90096-8](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(03)90096-8)

27. Butler C.C., Vidal-Alaball J., Cannings-John R., McCaddon A., Hood K., Papaioannou A., McDowell I., Goringe A. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. Family Practice. 2006;23(3):279–285. <https://doi.org/10.1093/fampra/cml008>

28. Sanz-Cuesta T., Escortell-Mayor E., Cura-Gonzalez I., Martin-Fernandez J., Riesgo-Fuertes R., Garrido-Elustondo S., Mariño-Suárez J.E., Álvarez-Villalba M., Gómez-Gascón T., González-García I., González-Escobar P., Vargas-Machuca Cabañero C., Noguerol-Álvarez M., García de Blas-González F., Baños-Morras R., Díaz-Laso C., Caballero-Ramírez N., Herrero de Dios A., Fernández-García R., Herrero-Hernández J., Pose-García B., Sevillano Palmero M.L., Mateo-Ruiz C., Medina-Bustillo B., Aguilar-Jiménez M. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). BMJ Open. 2020;10(8):e033687. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033687>



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Дистрибьютор в РФ и организация, принимающая претензии
потребителей: ООО «Верваг Фарма» 121170, РФ, Москва, ул.
Поклонная, д. 3 корп. 4. +7 (495) 382–85–56

RU.B12.2024.15 erid: 2VtzqxS23BW

www.woerwagpharma.ru

К ДРУГИМ СЛУЧАЯМ