

Транскраниальная магнитная стимуляция при фуникулярном миелозе

М.А. Домашенко, А.В. Червяков, М.Ю. Максимова, М.А. Пирадов

Представлен клинический случай фуникулярного миелоза, вызванного дефицитом кобаламина (витамина В₁₂), у пациентки 65 лет. Особенностью рассматриваемого клинического наблюдения является эффективное применение в комплексной реабилитации нарушенных моторных функций ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС). В статье подробно освещены теоретические аспекты применения рТМС в практике нейрореабилитации и впервые обосновано применение этого метода при фуникулярном миелозе.

Ключевые слова: кобаламин, фуникулярный миелоз, сенситивная атаксия, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, нейрореабилитация.

Фуникулярный миелоз – заболевание нервной системы, связанное с недостаточностью витамина В₁₂ (кобаламина). Кобаламин служит источником образования двух коферментов – метилкобаламина в цитоплазме и дезоксиаденозилкобаламина в митохондриях. Помимо хорошо известного нарушения кроветворной функции с развитием макроцитарной анемии недостаточность витамина В₁₂ приводит к поражению нервной системы, что выражается в клинической картине фуникулярного миелоза. Такое поражение связано с токсическим действием метилмалоновой кислоты, которая образуется при распаде жирных кислот и некоторых аминокислот, а разрушается ферментом метилмалонил-КоА-изомеразой с участием аденозилкобаламина в качестве кофермента. В отсутствие этого кофермента (гиповитаминоз В₁₂) происходит накопление токсического продукта с поражением миелиновой оболочки и вторичной аксонопатией, в первую очередь задних столбов и боковых канатиков спинного мозга [1, 2]. Выделяют три формы фуникулярного миелоза: заднестолбовую (при которой преобладает поражение задних канатиков), пирамидную (при которой преимущественно поражаются боковые столбы) и комбинированную (сочетанное поражение боковых и задних столбов).

Заболевание чаще всего развивается в возрасте 30–50 лет (хотя может встречаться у детей и в старческом возрасте). Первыми симптомами могут быть жалобы на общую слабость, головокружение, шум в ушах, снижение памяти, сонливость днем и бессонницу ночью, утомляемость, раздражительность, снижение аппетита, горечь во рту, по-

калывание в языке, иногда с извращением вкуса, и сухость во рту, парестезии в конечностях в виде ползания мурашек, покалывания, жжения, более выраженные в пальцах ног, а также парестезии языка. Затем присоединяются нарушения глубокой чувствительности, сенситивная атаксия и двигательные нарушения (преимущественно слабость в ногах). В зависимости от степени вовлечения боковых канатиков парезы в ногах могут носить либо спастический, либо вялый характер. Сухожильные рефлексы могут быть как повышенными, так и сниженными (в зависимости от формы заболевания). Довольно часто обнаруживаются стопные патологические рефлексы (рефлекс Бабинского и др.). Сочетание пирамидных симптомов с вялыми парезами является одним из самых частых клинических проявлений заболевания. Наиболее часто в клинической картине отмечается нижний парапарез, в значительно более редких случаях – верхний. Признаком поражения задних столбов может служить симптом Лермитта – ощущение “прохождения электрического тока” сверху вниз по спине, возникающее при наклоне головы вперед. Чувствительным и двигательным расстройствам сопутствуют нарушения функций тазовых органов, которые проявляются, как правило, в далеко зашедших случаях в виде императивных позывов или задержки мочеиспускания. Иногда у больных наблюдаются подобные спинной сухотке болевые кризы в брюшной полости.

В некоторых случаях при дефиците витамина В₁₂ развивается энцефалопатия, обусловленная локальной демиелинизацией в белом веществе полушарий головного мозга. Очаговые изменения чаще возникают в лобных и теменных долях, мозолистом теле и могут приводить к разнообразным нарушениям – снижению памяти и интеллекта, психомоторному возбуждению, агрессии, зрительным и слуховым галлюцинациям, афазии, недержанию мочи.

Нередко фуникулярный миелоз сочетается с В₁₂-дефицитной полиневропатией, когда в процесс вовлекаются периферические нервы. При этом в клинической картине преобладает снижение чувствительности по типу “носков”,

ФГБУ “Научный центр неврологии” РАМН, Москва.

Максим Алексеевич Домашенко – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. II неврологического отделения.

Александр Владимирович Червяков – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения нейрореабилитации и физиотерапии.

Марина Юрьевна Максимова – профессор, зав. II неврологическим отделением.

Михаил Александрович Пирадов – профессор, член-корреспондент РАН, временно исполняющий обязанности директора ФГБУ “Научный центр неврологии” РАМН.



МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга пациентки С. Стрелками указаны изменения МР-сигнала от задних и боковых столбов.

отмечается ослабление вибрационной чувствительности, утрата ахиллова рефлекса. Течение заболевания – медленно прогрессирующее.

Наряду с обычным, постепенным развитием заболевания иногда отмечается острое развитие неврологических нарушений, при котором в течение 2–3 нед возникает картина поперечного поражения спинного мозга с нижней параплегией, параанестезией, тазовыми расстройствами. В большинстве случаев диагноз фуникулярного миелоза не представляет затруднений при наличии поражения задних и боковых канатиков спинного мозга в сочетании с характерными изменениями крови и клинической картиной пернициозной анемии. Следует отметить, что в настоящее время в связи с широким применением витамина B_{12} не менее чем в половине случаев фуникулярный миелоз протекает атипично.

Проблема восстановления моторных функций при фуникулярном миелозе является весьма актуальной, так как даже после достижения необходимой концентрации цианокобаламина в крови могут сохраняться двигательные и чувствительные нарушения. Такие нарушения довольно тяжело поддаются коррекции. Ниже представлено собственное клиническое наблюдение фуникулярного миелоза у пациентки, которой наряду со стандартными методиками нейрореабилитации (лечебная физкультура, массаж, электростимуляция) была проведена ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС).

Пациентка С., 65 лет, была госпитализирована в клинику ФГБУ “Научный центр неврологии” РАМН (далее – НЦН) с жалобами на слабость и снижение болевой чувствительности в ногах.

За год до госпитализации больная впервые стала отмечать изменения вкуса, а также цвета языка, которым не придавала существенного значения. Через полгода после возникновения описанных жалоб появилось ощущение “стягивания” в ногах и руках, через 9 мес стали нарастать общая слабость, парестезии, снижение чувствительности и слабость в ногах, достигшая степени глубокого нижнего парапареза с невозможностью самостоятельно передвигаться (за 1 мес до госпитализации). Пациентка неоднократно обращалась за медицинской помощью и проходила курсы сосудисто-метаболической терапии в стационарах Москвы с диагнозом: “Острое нарушение мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярной системе на фоне артериальной гипертонии”, – несмотря на то что при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаков инфаркта головного мозга выявлено не было, а проводимая терапия существенного эффекта не оказывала. За 1 мес до госпитализации в клинику НЦН была осмотрена неврологом центра. При проведении МРТ грудного отдела спинного мозга были выявлены изменения МР-сигнала от задних и боковых столбов по всему длиннику грудного отдела спинного мозга, характерные для фуникулярного миелоза (рисунок). При проведении электронейромиографии обнаружены признаки генерализованного демиелинизирующего сенсомоторного поражения периферических нервов. Показатели биохимического анализа крови свидетельствовали о тяжелом дефиците B_{12} (снижение его уровня до 70 пг/мл при норме от 187 пг/мл). В связи с выраженными изменениями в общем анализе крови (лейкопения, анемия, тромбоцитопения) пациентка была госпитализирована в гематологическое отделение многопрофильного стационара, где на фоне проведенной терапии высокими дозами витамина B_{12} , препаратов липоевой кислоты состояние больной улучшилось, она стала передвигаться по помещению с помощью ходунков. Для продолжения реабилитационного лечения была госпитализирована во II неврологическое отделение НЦН.

При поступлении состояние пациентки расценивалось как удовлетворительное. Кожные покровы бледно-розовые. Частота дыхательных движений 16 в 1 мин, дыхание ритмичное, при аускультации везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений 84 в 1 мин, артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный.

Неврологический статус: сознание ясное. Менингеальных симптомов нет. Зрачки симметричные, фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Лицо симметричное в покое и при мимических движениях. Глотание и фонация не нарушены. Язык по средней линии. Умеренный нижний спастический парапарез. Сухожильные и периостальные рефлексы в руках живые, в ногах – оживлены, D=S. Рефлекс Бабинского с двух сторон.

Таблица 1. Оценка выраженности двигательных нарушений в ногах у пациентки С. по шкале Fugl-Meyer (в баллах)

Положение	Тест	Критерии оценки	При поступлении	При выписке	Максимальная оценка
Лежа на спине	Рефлексы				
	ахилловы	0 – отсутствуют 2 – живые	0	0	2
Лежа на спине	коленные	0 – отсутствуют 2 – живые	2	2	2
	Сгибательные движения				
Лежа на спине	сгибание в тазобедренном суставе	0 – движение не может быть выполнено 1 – движение ограничено 2 – полный объем движений	1	2	2
	сгибание в коленном суставе	0 – движение не может быть выполнено 1 – движение ограничено 2 – полный объем движений	1	2	2
Лежа на спине	сгибание в голеностопном суставе	0 – движение не может быть выполнено 1 – движение ограничено 2 – полный объем движений	1	1	2
	Разгибательные движения (с сопротивлением)				
Лежа на спине	разгибание в тазобедренном суставе	0 – нет движений 1 – движение резко ограничено 2 – сила снижена, но сопоставима с непораженной стороной	1	2	2
	приведение бедра	0 – нет движений 1 – движение резко ограничено 2 – сила снижена, но сопоставима с непораженной стороной	1	2	2
Лежа на спине	разгибание в коленном суставе	0 – нет движений 1 – движение резко ограничено 2 – сила снижена, но сопоставима с непораженной стороной	1	1	2
	разгибание в голеностопном суставе	0 – нет движений 1 – движение резко ограничено 2 – сила снижена, но сопоставима с непораженной стороной	1	1	2
Сидя (колени свободны)	Сочетанные движения				
	сгибание в коленном суставе под углом 90°	0 – нет активных движений 1 – из разогнутой позиции колено сгибается, но не достигает 90° 2 – нормальное сгибание	1	2	2
Сидя (колени свободны)	сгибание в голеностопном суставе	0 – нет активных движений 1 – неполное активное сгибание 2 – нормальное сгибание	0	1	2
	Отдельные движения вне синергии				
Стоя	сгибание в коленном суставе	0 – колено не сгибается без сгибания в тазобедренном суставе 1 – колено начинает сгибаться без вовлечения тазобедренного сустава, но не достигает 90°, или бедро сгибается в процессе выполнения движения 2 – полное движение	0	1	2
	сгибание в голеностопном суставе	0 – нет активных движений 1 – частичное сгибание 2 – полный объем движений	0	1	2
Сидя	Рефлексы				
Сидя	со сгибателей колена, надколенные, ахилловы	0 – два из трех рефлексов повышены 1 – один рефлекс или оба рефлекса живые 2 – один из рефлексов живой	0	0	2

Таблица 1. Окончание

Положение	Тест	Критерии оценки	При поступлении	При выписке	Максимальная оценка	
Лежа на спине	Пяточно-коленная проба (5 повторов с увеличением скорости)	тремор	0 – значительно выраженный тремор 1 – легкий тремор 2 – нет тремора	1	1	2
		дисметрия	0 – резко выраженный тремор 1 – легкий тремор 2 – без дисметрии	1	1	2
		скорость	0 – на 6 с медленнее, чем на пораженной стороне 1 – от 2 до 5 с медленнее 2 – разница менее 2 с	0	1	2
Сумма баллов			12	21	34	

Выраженное снижение глубокой чувствительности в ногах. Сенситивная атаксия. Эмоционально лабильна.

Выраженность двигательных нарушений (при оценке по шкале Fugl-Meyer), а также ограничения навыков самообслуживания, обусловленные этими нарушениями (при оценке с помощью индекса Бартела), представлены в табл. 1 и 2.

Общий анализ крови: выявлены легкие признаки нормохромной макроцитарной анемии (гемоглобин 128 г/л, эритроциты $3,8 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 1,0). *Общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма:* показатели в пределах референсных значений.

Таким образом, сочетание клинического синдрома комплекса (нижнего спастического парапареза и сенситивной атаксии), данных МРТ грудного отдела позвоночника и спинного мозга и клинической картины пернициозной анемии свидетельствовало о наличии у пациентки комбинированной формы фуникулярного миелоза.

Пациентке была продолжена начатая в гематологическом стационаре витаминотерапия (цианокобаламин, α -липоевая кислота), начато проведение нейрореабилитационных мероприятий (лечебная физкультура, массаж, электростимуляция). Учитывая патогенез поражения спинного мозга при недостаточности витамина B_{12} , мы сочли возможным применить в данном клиническом случае протоколы рТМС, используемые при ишемическом, травматическом и аутоиммунном повреждении спинного мозга. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция на сегодняшний день рассматривается как один из дополнительных методов в нейрореабилитации при последствиях нарушений мозгового кровообращения, болезни Паркинсона, эпилепсии, болевых синдромах и др. Поиск в базе данных PubMed не дал результатов о наличии исследований по применению рТМС при фуникулярном миелозе.

Основаниями для проведения рТМС при повреждении спинного мозга являются недостаточная эффективность

традиционных методов кинезитерапии при этой патологии, а также потенциальная возможность магнитной стимуляции увеличивать экспрессию мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и стимулировать нейрогенез [3–5]. Кроме того, рТМС оказывает воздействие не только на моторную сферу, но и на сенсорные, симпатические и парасимпатические пути [6]. В исследовании на животных отмечен положительный эффект 8-недельной стимуляции с частотой 10 Гц в виде увеличения силы после экспериментального повреждения грудного отдела спинного мозга [7].

При повреждении спинного мозга основные усилия направлены на восстановление моторных функций, снижение спастичности, устранение болевого синдрома и коррекцию тазовых нарушений (недержание мочи и кала). При всех указанных проблемах рТМС может рассматриваться в качестве дополнительного метода реабилитации.

J. Mály, E. Dinya провели клиническое исследование по применению рТМС у пациентов после повреждения спинного мозга на шейном и грудном уровне, со сроком более года после травмы [6]. Протокол рТМС: стимулировалась моторная кора, область L_V-S_1 , 100% порог, интенсивность 2,3 Тл, 1 Гц, курс 7 дней. Стимуляцию повторяли 4–7 раз в год. После 1 нед лечения у некоторых пациентов появились или увеличились в объеме движения в бедрах, а через 1 мес улучшилось разгибание в коленном суставе. По прошествии года терапии у всех пациентов основной группы отмечались движения в ногах, 10 из них могли самостоятельно ходить с использованием ходунков [6]. В другом исследовании (стимуляция 5 Гц, 900 стимулов за сеанс, 5 дней) наблюдалось улучшение двигательных функций руки по шкале ARAT (Action Research Arm Test) в основной группе в сравнении с группой плацебо, но не было достоверных изменений по шкале AIS (American Spinal Injuries Association Scale) [7].

У пациентов с рассеянным склерозом и очагами демиелинизации в спинном мозге отмечено снижение спастичности по шкале Эшворта в ответ на стимуляцию моторной

Таблица 2. Оценка выраженности нарушения навыков самообслуживания у пациентки С. по индексу Бартела (в баллах)

Навык	Критерии оценки	При поступлении	При выписке	Максимальная оценка
Прием пищи	0 – полностью зависим от помощи окружающих (необходимо кормление с посторонней помощью) 5 – частично нуждается в помощи, например, при разрезании пищи, намазывании масла на хлеб и т.д., при этом принимает пищу самостоятельно 10 – не нуждается в помощи (способен есть любую нормальную пищу, не только мягкую; самостоятельно пользуется всеми необходимыми столовыми приборами; пища приготавливается и сервируется другими лицами, но не разрезается)	10	10	10
Перемещение (с кровати на стул и обратно)	0 – перемещение невозможно, неспособен сидеть (удерживать равновесие), для поднятия с постели требуется помощь двух человек 5 – при вставании с постели требуется значительная физическая помощь (одного сильного/обученного лица или двух обычных лиц), может самостоятельно сидеть в постели 10 – при вставании с постели требуется незначительная помощь (физическая, одного лица) или требуется присмотр, вербальная помощь 15 – не нуждается в помощи	5	15	15
Персональная гигиена (чистка зубов, манипуляции с зубными протезами, причесывание, бритье, умывание лица)	0 – нуждается в помощи при выполнении процедур личной гигиены 5 – независим при умывании лица, причесывании, чистке зубов, бритье (орудия для этого обеспечиваются)	5	5	5
Посещение туалета (перемещение в туалете, раздевание, очищение кожных покровов, одевание, выход из туалета)	0 – полностью зависим от помощи окружающих 5 – нуждается в некоторой помощи, однако часть действий, в том числе гигиенические процедуры, может выполнять самостоятельно 10 – не нуждается в помощи (при перемещениях, снятии и одевании одежды, выполнении гигиенических процедур)	5	10	10
Прием ванны	0 – нуждается в помощи 5 – принимает ванну (входит и выходит из нее, моется) без посторонней помощи и присмотра или моется под душем, не требуя присмотра и помощи	0	5	5
Мобильность (перемещение в пределах дома/палаты и вне дома; могут использоваться вспомогательные средства)	0 – неспособен к передвижению 5 – мобильность (перемещение в пределах дома/палаты и вне дома; могут использоваться вспомогательные средства) 10 – может ходить с помощью одного лица (физическая поддержка либо присмотр и моральная поддержка) 15 – не нуждается в помощи (но может использовать вспомогательные средства, например трость)	5	15	15
Подъем по лестнице	0 – неспособен подниматься по лестнице даже с поддержкой 5 – нуждается в присмотре или физической поддержке 10 – не нуждается в помощи (может использовать вспомогательные средства)	0	5	10
Одевание	0 – полностью зависим от помощи окружающих 5 – частично нуждается в помощи (например, при застегивании пуговиц, кнопок и т.д.), но более половины действий выполняет самостоятельно, некоторые виды одежды может надевать полностью самостоятельно, затрачивая на это разумное количество времени 10 – не нуждается в помощи, в том числе при застегивании пуговиц, кнопок, завязывании шнурков и т.д., может выбирать и надевать любую одежду	5	10	10

Таблица 2. Окончание

Навык	Критерии оценки	При поступлении	При выписке	Максимальная оценка
Контролирование дефекации	0 – недержание (или нуждается в применении клизмы, которую ставит ухаживающее лицо) 5 – случайные инциденты (не чаще 1 раза в неделю), либо требуется помощь при использовании клизмы, свеч 10 – полное контролирование дефекации, при необходимости может использовать клизму или свечи, не нуждается в помощи	10	10	10
Контролирование мочеиспускания	0 – недержание, или используется катетер, управлять которым самостоятельно больной не может 5 – случайные инциденты (максимум 1 раз за 24 ч) 10 – полное контролирование мочеиспускания (в том числе те случаи катетеризации мочевого пузыря, когда больной самостоятельно управляется с катетером)	10	10	10
Сумма баллов		55	95	100

коры с частотой 5 Гц в течение 7 дней [8]. Сходные результаты имели место и в других исследованиях при повреждениях спинного мозга [9–11].

Показана также потенциальная эффективность рТМС с частотой 5 Гц в комплексной терапии расстройств мочеиспускания и болевого синдрома у обсуждаемой категории больных [12, 13].

Пациентке С. рТМС проводилась на аппарате Magstim Rapid2 (Великобритания). М-ответы регистрировались с *m. tibialis anterior*. Стимуляция производилась в зонах локализации моторного представительства ноги и на уровне спинномозговых корешков L₅–S₁.

При проведении диагностической транскраниальной магнитной стимуляции было выявлено повышение пассивного порога вызывания М-ответа (75% от максимума, 3 Тл), снижение амплитуд М-ответов до 0,9 мВ справа и 1,1 мВ слева; повышение корковых латентностей до 36,2 мс справа, 35,8 мс слева; увеличение времени центрального моторного проведения по кортиколюмбальному тракту – 18,5 мс справа, 21,3 мс слева.

Для терапевтической стимуляции был выбран следующий протокол: 100% порог, 1 Гц, 20 мин (1200 стимулов), 1 раз в день в течение 8 дней.

На фоне проведенного лечения был достигнут значительный положительный клинический эффект – значительно увеличился объем движений и уменьшился тонус в но-

гах. Пациентка без посторонней помощи ходит в пределах помещения, по лестнице. Клиническое улучшение нашло отражение при объективной оценке двигательных нарушений по шкале Fugl-Meyer (см. табл. 1) и индексу самообслуживания Бартела (см. табл. 2).

Таким образом, рТМС является одним из дополнительных эффективных методов двигательной реабилитации пациентов с фуникулярным миелозом.

Список литературы

1. Михайлов В.В. Основы патологической физиологии: Руководство для врачей. М., 2001.
2. Северин Е.С. Биохимия. 2-е изд., испр. М., 2004.
3. Wirz M. et al. // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2006. V. 87. № 9. P. 1218.
4. Muller M. et al. // Neuropsychopharmacology. 2000. V. 23. № 2. P. 205.
5. Arias-Carrión O., Drucker-Colín R. // Rev. Neurol. 2007. V. 45. № 12. P. 739.
6. Mály J., Dinya E. // Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment and Rehabilitation of Central Nervous Diseases / Ed. by J. Mály. Budapest, 2009. P. 235–244.
7. Kuppuswamy A. et al. // Clin. Neurophysiol. 2011. V. 122. № 12. P. 2452.
8. Centonze D. et al. // Neurology. 2007. V. 68. № 13. P. 1045.
9. Poirrier A. et al. // J. Neurosci. Res. 2004. V. 75. № 2. P. 253.
10. Kumru H. et al. // Neurorehabil. Neural. Repair. 2010. V. 24. № 5. P. 435.
11. Valle A. et al. // Dev. Med. Child Neurol. 2007. V. 49. № 7. P. 534.
12. Centonze D. et al. // Mult. Scler. 2007. V. 13. № 2. P. 269.
13. Kang B. et al. // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2009. V. 90. № 10. P. 1766. ●