



НЕВРОЛОГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ ЗЛОУПОТРЕБА С РАЙСКИ ГАЗ



**М. Иванчова,
Н. Симеонова,
М. Димитрова**

Клиника по нервни
болести, УМБАЛСМ
„Н. И. Пирогов“,
гр. София

**УПОТРЕБАТА НА ДИАЗОТЕН
ОКСИД, НАРИЧАН ОЩЕ РАЙСКИ
ГАЗ**, силно се е увеличила сред
млади хора през последните годи-
ни. Зачестяват случаите на хронич-
на злоупотреба с райски газ, което
води до функционален дефицит
на витамин В12 и производните
от това неврологични усложнения
– миелопатия, полиневропатия и
в редки случаи енцефалопатия.
Пациентите постъпват с оплаква-
ния от изтръпване на крайниците,
слабост, затруднена походка и рав-
новесие, и в редки случаи – ког-
нитивни и психични нарушения.
При тези хора серумните нива на
витамин В12 са намалени, докато
нивата на хомоцистеин и метил-
малонова киселина са увеличени.
МРТ на цервикален миелон и гла-
вен мозък е с данни за хиперин-
тензни лезии, засягащи задните
стълбци на гръбначния мозък.
Лечението включва преустановя-
ването на приема на райски газ и
приложението на витамин В12.

Ключови думи:

дiazотен оксид,
райски газ,
миелопатия,
полиневропатия

Въведение

Диазотният оксид, наричан още
райски газ, представлява безцвет-
ен летлив газ, без миризма. Син-
тезиран е през 1772 г. от Джоузеф
Пристли, а впоследствие намира
приложение в медицината, зъболе-
чението, кулинарията, химическа-
та и автомобилната индустрия. В

последните години се употребява
като „рекреационен“ наркотик сред
юноши и млади хора поради негово-
то психогенно действие – предизви-
ка приповдигнато настроение, смях
и халюцинации. Действието му е
сравнително кратко – от 1 до 3 мин,
което е и причината за използване
на повече от един „балон“ за една
вечер – средно се използват от 2-3



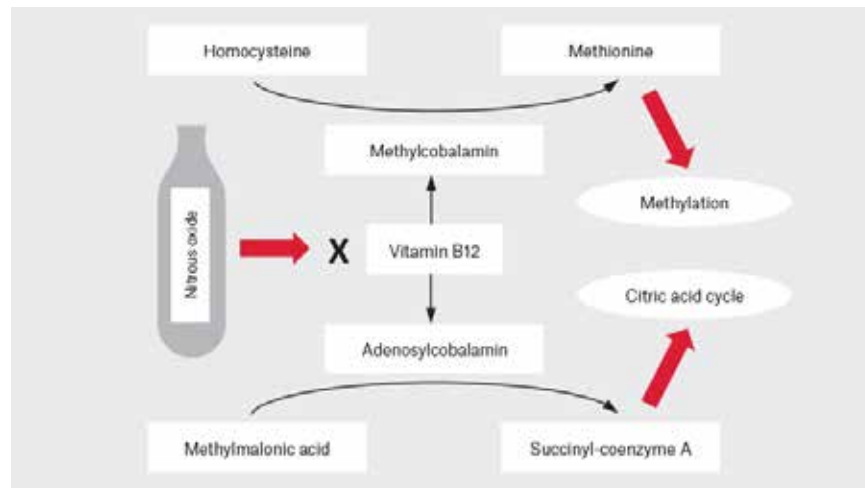
Фигура 1: „Доктор и г-жа Синтакс с група приятели, експериментиращи с райски газ“
Цветна акватинга от Т. Роулансън по У. Комб^[16,20]

до 100 балона. Сравнително ниската цена, достъпността и малкият му потенциал за предизвикване на зависимост прави употребата на райски газ все по-масова сред младите хора. Според Глобално проучване за приема на наркотици през 2021 г. азотният оксид е на 13^{мо} място^[15]. Тази масова употреба и недостатъчната информираност за вредите от него са причина все повече млади хора да търсят лекарска помощ с оплаквания от изтръпване на крайниците, слабост, затруднена походка и равновесие.

Целта на тази статия е да информира лекарите относно нарастващия брой неврологични усложнения вследствие на злоупотребата с райски газ – полиневропатия, миелополиневропатия и енцефалопатия.

Патогенеза

Хроничната злоупотреба на високи дози райски газ обуславя развитието на редица неврологични прояви, дължащи се на няколко фактора. Диазотният оксид предизвиква оксидация на кобалтовата субединица на вит. В12, което го прави неактивен. Това води до функционален дефицит на витамин В12, дори когато нивата му са в норма. Липсата на този витамин води до невъзможно превръщането на хомоцистеин в метионин, което спира метилирането на миелиновите протеини (Фиг. 1) и води до демиелинизация в периферната и централна нервна система. 5-деоксиаденозилкобаламинът (метаболит на кобаламин) е коензим в реакцията, която катализира превръщането на метилмалонил КоА в сукцинил КоА, който впоследствие



влиза в цикъла на лимонената киселина. Натрупва се метилмалонил СоА, който навлиза в липидния път и води до включването на аномални мастни киселини в невронните липиди. Това води до намалена миелинизация на страничните и задните колони на гръбначния мозък или подостра комбинирана дегенерация^[4].

Скорошни проучвания показват, че освен коензимната дисфункция, кобаламинът влияе върху регулацията на невротрофичните (интерлевкин 6 – IL-6, и епидермалния растежен фактор – EGF) и потенциално на невролитичните фактори (тумор некротизиращ фактор алфа, TNF-а). Намалено ниво на IL-6 и EGF и увеличено на TNF-а са регистрирани в серума и проби от централната нервна система (ЦНС) на плъхове и хора с дефицит на витамин В12. Тези абнормности се нормализират със заместването на витамин В12^[2].

Механизмите, свързани с цитокиновата система, както и с повишените нива на хомоцистеин, които са невротоксични поради повишена стимулация на NMDA рецепторите, повишават вътреклетъчния калций и засилват оксидативния стрес с последваща апоптоза^[5].

Видовете неврологични усложнения вследствие злоупотреба с райски газ включват невропатии, миелопатии и енцефалопатии^[1]. В клиничната практика чисти форми на описаните състояния са редки – по-често се наблюдават полиневропатия, миелополиневропатия и енцефаломиелополиневропатия.

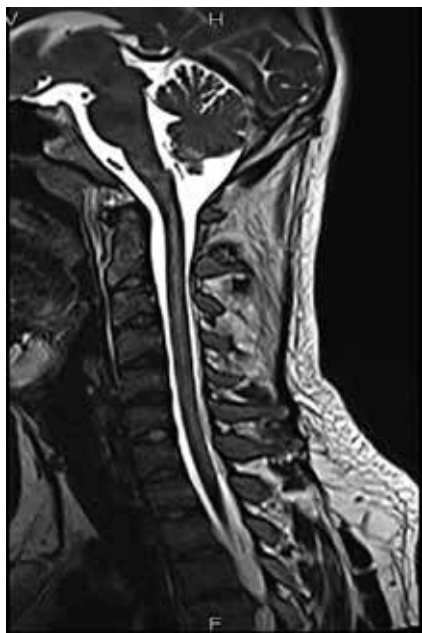
Клинична картина

Първите клинични случаи на полиневропатия, предизвикана от злоупотреба с витамин В12, са описани преди повече от 25 години^[6,7]. Клиничната картина наподобява тази на сензорна/сензомоторна полиневропатия с изтръпване, мравучкане, слабост на проксимална/дистална мускулатура, нарушена походка и залитане. Преобладава засягането на долни крайници, но в редица от случаите може да са засегнати и горни, и долни крайници или повече горните крайници. При снемането на неврологичен статус се обективизира дистална полиневропатия, намаляване до изчезване на сухожилните рефлексии за долни и/или горни крайници, нарушен вибрационен усет, слабост на проксимална/дис-

Фигура 2+:
Опростен път на витамин В12: инактивирането на витамин В12 води до повишени нива на хомоцистеин и метилмалонова киселина. Намалените процеси на метилиране водят до увреждане на миелиновата обвивка^[20]

Фигура 3:

МРТ на шия
отдел, T2
секвенция,
сагитален срез
– хиперинтензна
лезия в шия
миелон, стигаща
до нивото на
Тх1, ангажираща
предимно
горзалните
стълци на
миелона^[21]



тална мускулатура на долни и/или горни крайници, атаксична походка и положителен Ромберг^[6]. В редки случаи се наблюдава и симптомът на Лермит^[5,7]. При насложена увреда на гръбначния мозък се развива така наречената субакутна комбинирана дегенерация на гръбначния мозък или миелопатия. В тези случаи освен гореописаните дистална хипестезия и мравучкане се обективизира спастична пареза за горни и/или долни крайници, нарушен ставно-мускулен и вибрационен усет, хиперрефлексия и тазово-резервоарни нарушения. В редица случаи може да се наблюдават симптоми от страна на вегетативната нервна система (хиперхидроза, констипация). Енцефалопатията е най-рядкото усложнение, дължащо се на злоупотреба с райски газ – 14%^[11]. Най-често се презентира като енцефаломиело полиневропатия, при която наред с описаните клинични симптоми има когнитивни и психични нарушения (обърканост, делириум, паметови нарушения и халюцинации, поведен-

чески промени и параноя)^[9-11]. При провеждане на МРТ на главен мозък може да има нормална находка или да се наблюдава лезия в корпус калозум, което при адекватно и навременно лечение е обратим феномен (синдромът на обратима сплениална лезия – RESLES)^[10,11].

Диагноза

Диагнозата се поставя въз основа на анамнестични данни за злоупотреба с диазотен оксид, проведения неврологичен преглед, ЕНГ, МРТ на главен мозък и шия миелон, изследване на серумните нива на витамин В12, хомоцистеин и метилмалонова киселина^[4].

Диазотният оксид причинява периферна невропатия по дозозависим начин сред потребителите^[6]. Времето от началото до появата на първите неврологични симптоми е средно 8 месеца, а средната експозиция е 25 патрона дневно (диапазон 8–85)^[13]. Времето от началото на първите симптоми до хоспитализацията варира от пет до 180 дни (35.6±40.4 дни)^[12].

Електроневрографското изследване представя данни за смесен тип периферностволова увреда за сетивни и/или двигателни влакна на долните и/или горни крайници^[4]. В началото ЕНГ изследването може да е нормално^[7], а в последствие да се развият белези на периферностволова увреда.

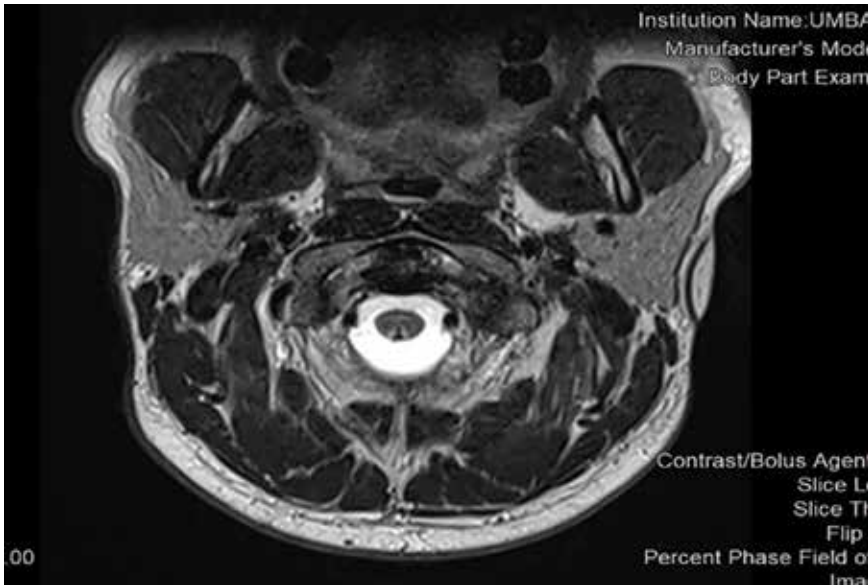
Намалена серумна концентрация на вит. В12 се наблюдава при 42% от пациентите, докато завишени нива хомоцистеин се наблюдават при 79.7% и завишени нива на метилмалоновата киселина – при 79.6%. Това показва, че увеличените нива на хомоцистеина и метилмалоновата

киселина са по-показателни от нивата на витамин В12 при съмнение за оплаквания, дължащи се на злоупотреба с райски газ^[14]. Това е така, защото симптомите се дължат най-вече на функционалната недостатъчност на вит. В12, не толкова на серумната му концентрация.

Провеждането на МРТ на главен и гръбначен мозък може да бъде нормално или да има наличие на лонгитудинална хиперинтензна лезия на T2 и FLAIR в цервикалния сегмент, ангажираща предимно задните стълци (Фиг. 2). В редица случаи при подостратата комбинирана дегенерация се намира знакът на обърнато V (Фиг. 3). По-рядко, в случаите с енцефалопатия могат да бъдат наблюдавани лезии в сплениума на корпус калозум^[10,11] и/или лезии в подкоровото бяло мозъчно вещество^[11].

Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза обхваща широк спектър на заболявания и синдроми – множествена склероза, синдром на Гилен-Баре, съдова миелопатия, невролуес, болест на Friedreich, амиотрофична латерална склероза и миелопатия при HIV инфекция, сифилис; заболявания на терминалния илеум (болест на Крон, лимфом и др.), етилизъм (чернодробна енцефалопатия), хроничен атрофичен гастрит; хирургични интервенции (гастректомия и др.); про дължителна употреба на инхибитори на протонната помпа или H2-блокери, хранителен дефицит (вегетарианство, веганство); разстройство на имунната система (болест на Грейвс, лупус); нарушения в обмяната на мед и нейния дефицит (болест на Уилсън, синдром на



Фигура 4: МРТ на шиян отдел, T2 секвенция, транзверзален срез – хиперинтензни лезии в шиян миелон с формиране на знака на „обърнато V“^[21]

Менкес и др.); дефицит на интризина фактор, дефицит на витамин В6, диабетна полиневропатия и др.^[17-19].

Лечение

Лечението включва интрамускулно инжектиране на вит. В12 (начална доза 1000 µg дневно за 7 дни, за да се нормализират серумните нива на кобаламин), последван от перорален прием и физиотерапия, добавяне на железни препарати, преустановяване на злоупотребата с райски газ и приложение на симптоматични лекарствени средства (миорелаксанти и др.) При болни с комбиниран дефицит на вит. В12 и фолиева киселина се обсъжда възможността за повлияване на неврологичните симптоми от лечението с фолати^[18].

Заклучение

Хроничната злоупотреба с райски

газ има невротоксичен ефект. Нарастващата употреба сред младите хора води до по-чести неврологични усложнения и хоспитализации. Такава винаги трябва да се подозира при млади пациенти, постъпващи с картина на подостро прогресираща сензорна атаксия. В такива случаи изследването на серумните нива на витамин В12, хомоцистеин и метилмалонова киселина, ЕНГ и МРТ на глава и шиян миелон са от особена важност за поставяне на диагноза. Адекватното и навременно лечение и преустановяването на злоупотребата са от първостепенна важност за положителния изход от лечението. ■

Книгопис:

1. Ruijter BJ, de Mooij MJ, Buijnes JE, van Oosterhout WPJ, Kwa VIH. Neurological complications of excessive recreational nitrous oxide

use: a case series based on a text mining algorithm. *J Neurol*. 2024 Mar;271(3):1267-1276. doi: 10.1007/s00415-023-12061-x. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37914912.

2. Shulman, R., Geraghty, T. & Tadros, M. A case of unusual substance abuse causing myeloneuropathy. *Spinal Cord* 45, 314–317 (2007). <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101962>

3. Randhawa G & Bodenham A. The Increasing Recreational Use of Nitrous Oxide: History Revisited. *Br J Anaesth*. 2016;116(3):321-4. doi:10.1093/bja/aeu297 – Pubmed – Although there is no risk of physical addiction, the risk of a psychological N2O habit is a clear and present danger

4. Agarwal P, Khor SY, Do S, Charles L, Tikaria R. Recreational Nitrous Oxide-Induced Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord. *Cureus*. 2021 Nov 8;13(11):e19377. doi: 10.7759/cureus.19377. PMID: 34909324; PMCID: PMC8653952.

5. Теодора Чамова, М. Ганева, Г. Тачева, I. Литвиненко, М. Пенков, I. Топчев. Неврологични усложнения при хроничната употреба на райски газ в юношеска възраст. *Българска неврология (Dec 2023) Vol. 24, no. 3*

6. Winstock, A. R., & Ferris, J. A. (2019). Nitrous oxide causes peripheral neuropathy in a dose dependent manner among recreational users. *Journal of Psychopharmacology*, 026988111988253. doi:10.1177/0269881119882532

7. LAYZER, R. B., FISHMAN, R. A., & SCHAFFER, J. A. (1978). Neuropathy following abuse of nitrous oxide. *Neurology*, 28(5), 504–504. doi:10.1212/wnl.28.5.504

8. Gao H, Wang R, Zeng Y, Qin L, Cai H, Zhou D, Chen Q. Nitrous oxide-induced neurotoxicity: Clinical characteristics and impacts on overall neurological impairments. *Front Neurol*. 2023 Feb 23;14:1132542. doi: 10.3389/fneur.2023.1132542. PMID: 36908607; PMCID: PMC9995698.

9. Swart, G., Blair, C., Lu, Z., Yogendran, S., Offord, J., Sutherland, E., Michael Halmagyi, G. (2021). Nitrous oxide-induced myeloneuropathy. *European Journal of Neurology*. doi:10.1111/ene.15077

10. Tao Y, Han J, Jian X, Li Y. Reversible Splenic Lesion Syndrome (RESLES) after Nitrous Oxide Abuse: A Case Report. *Brain Sciences*. 2022; 12(10):1284. <https://doi.org/10.3390/brainsci12101284>

11. Assaf R, Michael PG, Langford N. Nitrous oxide-induced toxic leukoencephalopathy. *BMJ Case Rep*. 2020 Dec 10;13(12):e238315. doi: 10.1136/bcr-2020-238315. PMID: 33303508; PMCID: PMC7733080.

12. Zheng R, Wang Q, Li M, Liu F, Zhang Y, Zhao B, Sun Y, Zhang D, Yan C, Zhao Y, Li W. Reversible Neuropsychiatric Disturbances Caused by Nitrous Oxide Toxicity: Clinical, Imaging and Electrophysiological Profiles of 21 Patients with 6-12 Months Follow-up. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Nov 23;16:2817-2825. doi: 10.2147/NDT.S270179. PMID: 33262596; PMCID: PMC7695601.

13. Cyrille De Halleux, David N. Juurlink. Diagnosis and management of toxicity associated with the recreational use of nitrous oxide *CMAJ* Aug 2023, 195 (32) E1075-E1081; DOI: 10.1503/cmaj.230196

14. Gillman MA. Mini-Review: A Brief History of Nitrous Oxide (N2O) Use in Neuropsychiatry. *Curr Drug Res Rev*. 2019;11(1):12-20. doi: 10.2174/1874473711666181008163107. PMID: 30829177; PMCID: PMC6637098.

15. WINSTOCK AR, MAIER LJ, ZHUPARRIS A, DAVIES E, PULJEVIC C, KUYPERS KPC, FERRIS JA & BARRATT MJ. (2021). GLOBAL DRUG SURVEY (GDS) 2021 KEY FINDINGS REPORT.

16. William Combe. Doctor and Mrs Syntax, with a Party of Friends, Experimenting with Laughing Gas. Coloured Aquatint by T. Rowlandson after W. Combe. Wellcome Collection, JSTOR, <https://www.jstor.org/stable/community.24740100>. Accessed 5 May 2024.

17. Национален консенсус за диагностика и лечение на имуно-медираните полиневрити и полиневропатии – Под редакцията на Акад. проф. д-р И. Миланов, г.м.н. София, 21.02.2019 година

18. Учебник по неврология, Акад. Проф д-р Иван Миланов, г.м.н. и колеги

19. Marié R, Le Biez E, Busson P, et al. Nitrous Oxide Anesthesia–Associated Myelopathy. *Arch Neurol*. 2000;57(3):380–382. doi:10.1001/archneur.57.3.380

20. Eric BN Evans, Matthew RB Evans. Nangs, balloons and crackers. Recreational nitrous oxide neurotoxicity. *Clinical* 834 Reprinted from *AJGP* Vol. 50, No. 11, November 2021 © The Royal Australian College of General Practitioners 2021

21. Попова М., Димитрова Кр., Кагу И., Тодорова Св., Самуел Дж., Димитрова М. Подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък при злоупотреба с райски газ- Клиничен случай, *Medical Magazine*; Брой 120/ 01.2024; 24-27