

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 07.09.2018

Принята к печати 11.02.2019

Витамин В12-дефицитная анемия у детей грудного возраста: клиническая картина, современные методы диагностики и лечения

М.А. Луныкова¹, В.Г. Демихов¹, С.Н. Дронова², Ю.Ю. Калинина³, О.Н. Журнина¹

¹ Научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии
ФГБ ОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»
Минздрава России, Рязань

² ГБУ Рязанской области «Областная детская клиническая больница им. Н.В. Дмитриевой», Рязань

³ ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница № 11», Рязань

Контактная информация:

Демихов Валерий Григорьевич,
доктор мед. наук, профессор,
директор научно-клинического
центра гематологии, онкологии и
иммунологии Рязанского государ-
ственного медицинского универ-
ситета им. академика И.П. Павлова
Минздрава России.
Адрес: 390029, Рязань,
ул. Строителей, 5-в
E-mail: demix777@ya.ru

Дефицит витамина В12 (кобаламина) у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, – обычно результат его дефицита у матерей (вегетарианки, с нераспознанной пернициозной анемией или синдромом мальабсорбции). Кобаламин имеет решающее значение для нормального развития нервной системы, производства эритроцитов и синтеза ДНК. Классическое проявление его дефицита – мегалобластная анемия, в продвинутых ее стадиях – панцитопения. Однако у маленьких детей превалирует неврологическая симптоматика (регресс навыков развития, летаргия, двигательные расстройства) как следствие неадекватной миелинизации головного мозга. На фоне терапии кобаламином у большинства детей неврологическая симптоматика регрессирует, однако может сохраняться неврологический дефицит разной выраженности. Долгосрочный прогноз зависит от длительности дефицита витамина В12. В статье приведены собственные интересные клинические наблюдения. Родители пациентов дали согласие на использование информации о ребенке в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: анемия, дефицит витамина В12, грудные дети, атрофия мозга

Луныкова М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (3): 70–77.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-70-77

© 2019 by NMRC PHOI

Received 07.09.2018

Accepted 11.02.2019

Vitamin B12-deficiency anemia in infants: clinical presentation, current diagnostic and treatment

М.А. Lunyakova¹, V.G. Demikhov¹, S.N. Dronova², Yu.Yu. Kalinina³, O.N. Zhurina¹

¹ Reserch center for hematology, oncology and immunology of Rязan state medical university named after academician I.P. Pavlov, Rязan

² N. Dmitrieva Rязan Regional Clinical Children's Hospital, Rязan

³ Rязan City Clinical Hospital № 11, Rязan

Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in infants exclusively breastfed is usually the result of its deficiency in the mothers (vegetarians or in the presence of unrecognized pernicious anemia or malabsorption syndrome). Cobalamin is crucial for the normal development of the nervous system, the production of erythrocytes and the synthesis of DNA. The classic manifestation of its deficiency is megaloblastic anemia and, in advanced cases, pancytopenia. However, infants often present neurological symptoms (fatigue, failure to thrive, regress of developmental skills, lethargy, motor disorders), as a consequence of inadequate myelination of the brain. Cobalamin treatment is effective in the most children, however, the neurological deficit varying degrees may persist. The long-term prognosis depends on overall duration of vitamin B12 deficiency and severity of symptoms. The article presents our own interesting clinical observations. Parents gave their permission for using personal data for clinical research and publications.

Key words: anemia, vitamin B12 deficiency, infants, brain atrophy

Lunyakova M.A., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (3): 70–77.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-70-77

Дефицит витамина В12 (кобаламина) у грудных детей обычно является результатом его дефицита у матери – это младенцы, находящиеся исключительно на грудном вскармливании у матерей-вегетарианок или матерей с не распознанной ранее пернициозной анемией, что приводит к недостаточному количеству витамина в грудном молоке и низким запасам витамина В12 при рождении. Гораздо реже наблюдаются наследственный дефицит транскобаламина II, врожденные нарушения метаболизма кобаламина и др. [1].

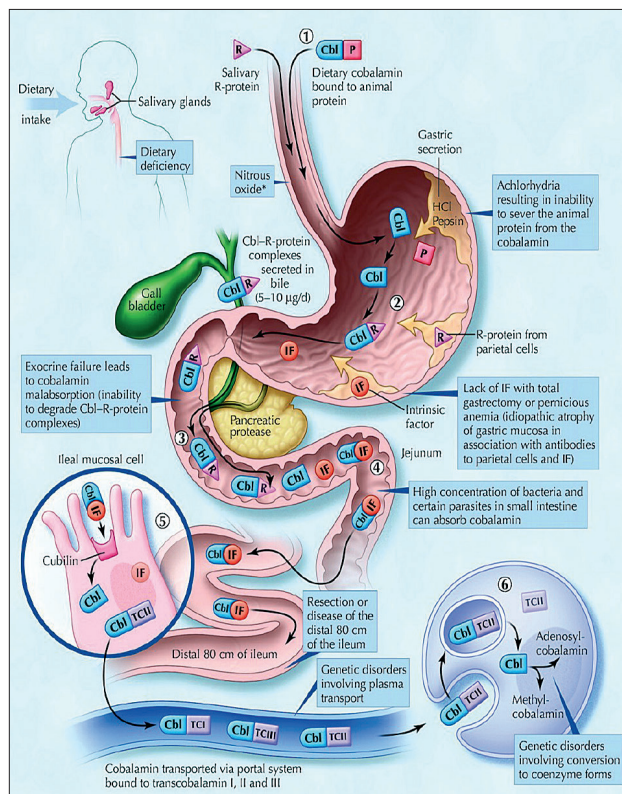
Метаболизм витамина В12. Витамин В12 водорастворим, он имеет решающее значение для нормальной функции нервной системы, производства эритроцитов и синтеза ДНК. Понимание метаболизма витамина В12 помогает понять потенциальные причины его дефицита (рисунки 1).

Кобаламин в клетках метаболизируется в два кофермента – аденозилкобаламин (Ado-Cbl) и метилкобаламин (Me-Cbl). Ado-Cbl является коферментом в реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА и участвует в метаболизме аминокислот

Рисунок 1

Метаболизм кобаламина

[Andrès E. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004 Aug 03; 171 (3): 251–9. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.1031155>]



В желудке кобаламин (Cbl) высвобождается из связи с белком под действием пепсина и соляной кислоты, захватывается гаптокоррином (R-белок, секретируемый слюнными и париетальными клеткам) и транспортируется в 12-перстную кишку. Внутренний фактор (IF) также секретируется в желудке париетальными клетками, но его связывание с Cbl слабое в присутствии желудочного и слюнного R-белка. В 12-перстной кишке Cbl высвобождается из связи с гаптокоррином под действием панкреатических протеаз, образует комплекс Cbl-IF с внутренним фактором и транспортируется в подвздошную кишку. В подвздошной кишке происходит узнавание и захват комплекса Cbl-IF рецепторами энтероцитов (кубилин) и адсорбция Cbl с последующим высвобождением в циркуляцию системы воротной вены в комплексе с транскобаламином (TC II). Утилизация кобаламина клетками происходит посредством рецепторов к TCII.

и жирных кислот, играя ключевую роль в здоровье нейронов. Его серьезный дефицит препятствует физиологическому образованию миелиновой оболочки, нарушая правильную передачу нервных импульсов. На биохимическом уровне его дефицит приводит к увеличению уровня метилмалоновой кислоты. Me-Cbl вместе с фолиевой кислотой – это кофакторы превращения гомоцистеина в метионин, поэтому дефицит Me-Cbl (или фолиевой кислоты) приводит к увеличению уровня гомоцистеина. Me-Cbl имеет решающее значение в синтезе ДНК: его дефицит приводит к нарушению физиологических процессов, таких как гемопоэз, требующих интенсивной репликации клеток, в результате чего возникает мегалобластический тип кроветворения [2].

Причины дефицита витамина B12 у грудных детей.

В развивающихся странах дефицит витамина B12 представляет собой серьезную проблему [3]. К примеру, исследование, проведенное в Турции, показало, что почти 40% женщин репродуктивного возраста имеют алиментарный дефицит витамина B12 [4]. Кроме недостаточного потребления витамина B12, причинами его дефицита может быть синдром мальабсорбции или пернициозная анемия. Из-за отсутствия эндогенного синтеза витамина B12 в организме человека, а также наличия кобаламина только в продуктах животного происхождения (мясные и молочные продукты) вегетарианские диеты могут приводить к дефициту витамина B12. В типичной западной диете человек получает ~ 5–15 мкг витамина B12 ежедневно, что намного превышает рекомендуемую суточную потребность – 2 мкг. Общие запасы Cbl составляют от 2 до 5 мг (~ 60% общего количества B12 в организме хранится в печени и 30% – в мышцах). Обычно люди сохраняют большой запас витамина B12. Его дефицит может развиваться только в течение 2–5 лет при строгом вегетарианстве или наличии выраженной мальабсорбции [5]. Требуется несколько лет диетического дефицита витамина B12 до тех пор, пока состояние станет клинически очевидным. Ежедневная потребность в витамине B12 у детей и подростков колеблется от 0,4 до 2,4 мкг, а его запасы составляют около 25 мкг [6]. Плод человека накапливает от 0,1 до 0,2 мкг витамина B12 в день, следовательно, диетическое потребление витамина B12 беременными женщинами должно увеличиваться с 2 до 2,2 мкг/день [7]. Кобаламин активно переносится через плаценту у плодов кобаламин-дефицитных матерей, и младенцы таких матерей при рождении не отличаются от здоровых ни по гематологическим показателям, ни по физическому развитию. Однако запасы кобаламина у них низки, а поскольку уровень кобаламина в грудном молоке тоже низок (находится в прямой зависимости от концентрации кобаламина в сыворотке крови), с ростом младенца прогрессирование дефицита витамина B12 происходит достаточно быстро. В течение первых 6 недель жизни наблюдается значительное снижение кобаламина в сыворотке крови, что отражает эффективное его использование в растущем организме в сочетании с пограничными запасами и недостаточным поступлением извне [8]. Учитывая, что характерной особенностью у грудных детей с дефицитом витамина B12 является отказ от прикормов, они длительное время остаются исключительно на грудном вскармливании, что быстро приводит к истощению запасов витамина B12 при отсутствии его поступления с прикормами.

Клиническая картина. Классическое проявление дефицита витамина B12 – гематологическое расстройство в виде анемии. Анемия при дефиците

витамина В12 – макроцитарная (MCV повышен до 95–110 фл при легкой и умеренной анемии и до 110–150 фл – при более тяжелой), гиперхромная (МСН увеличен до 33–38 пг при умеренной анемии и до 56 пг – при тяжелой), гипорегенераторная; в тяжелых случаях развивается панцитопения. В мазке периферической крови появляются макроэритроциты, анизо-/пойкилоцитоз, кольца Кебота, тельца Жолли, гиперсегментированные нейтрофилы. Кроме того, мегалобластический эритропоэз характеризуется повышенным распадом мегалобластов в костном мозге, гемолизом макроцитов в селезенке, что проявляется повышением ЛДГ, билирубина за счет не прямой фракции, а также желтушностью кожных покровов, реже – потемнением мочи и увеличением селезенки [9]. Однако, помимо классических гематологических проявлений, дефицит кобаламина приводит к нарушению нейропсихических и когнитивных функций, особенно у маленьких детей и пожилых людей [10]. Витамин В12 играет важную роль в нейронной миелинизации, синаптогенезе, синтезе нейротрансмиттеров с потенциальным воздействием на когнитивное развитие, а в конечном итоге – когнитивное функционирование. Дефицит витамина В12 может нарушить эти процессы и привести к повреждению нервов и атрофии мозга [11]. В эпидемиологических исследованиях показано, что недостаточность витамина В12 в период внутриутробного развития плода ассоциируется с патологией развития мозга и нарушением психомоторных функций, при этом последствия дефицита кобаламина на ранних сроках гестации могут быть необратимыми [12, 13].

Клинические признаки и симптомы дефицита витамина В12 у детей появляются в возрасте 4–12 мес. – это раздражительность, апатия, анорексия, отказ от прикормов, задержка темпов развития; позже присоединяются гематологические и неврологические симптомы [14]. Неврологические симптомы у грудных детей развиваются при долгосрочном глубоком дефиците витамина В12, что приводит к неадекватной миелинизации белого вещества головного и спинного мозга, тяжелой церебральной атрофии, проявляется регрессом навыков развития, летаргией, двигательными расстройствами (тремор, миоклонус, хореоатетойдные движения, судороги). Реже двигательные расстройства появляются через несколько дней после начала лечения, при этом другие неврологические симптомы улучшаются. В редких случаях дефицит витамина В12 может стать причиной эпилептических припадков в младенчестве [14–16]. В тематических исследованиях неврологической манифестации дефицита кобаламина среди детей исключительно на грудном вскармливании (в возрасте от 6 до 10 мес.) у матерей-вегетарианок показано, что благоприятный ответ достигается с помощью

терапии витамином В12, при этом неврологические симптомы улучшаются уже через несколько дней после начала лечения. На фоне терапии кобаламином у большинства детей неврологическая симптоматика регрессирует, однако ее полнота и скорость варьируют: у некоторых, несмотря на проведенное лечение, может сохраняться неврологический дефицит разной выраженности [17, 18]. Долгосрочный прогноз зависит от общей продолжительности дефицита кобаламина и тяжести симптомов, а не от уровня сывороточного витамина В12 или гемоглобина при манифестации заболевания. Более благоприятный неврологический исход наблюдается у новорожденных, лечение которых проведено в возрасте до 1 года, чем у детей, получавших лечение в более поздний период. Следует помнить, что начальное улучшение после лечения может не привести к благоприятному исходу в долгосрочной перспективе [19, 20].

Диагностика. Общепринятый и общедоступный лабораторный тест дефицита витамина В12 – исследование его концентрации в сыворотке крови. Снижение его < 200 пг/мл при наличии симптоматики – достаточное основание для постановки диагноза и проведения терапии. В сомнительных случаях необходимо изучение вовлеченных в те же метаболические процессы, что и витамин В12, субстратов (гомоцистеин, метилмалоновая кислота), по уровню которых судят о метаболическом или биохимическом дефиците витамина В12. Особенно важны для диагностики результаты этих исследований при промежуточном уровне витамина В12 (от 200 до 400 пг/мл) [8]. В некоторых исследованиях показана более высокая специфичность определения голотранскобаламина. Диагностические преимущества этого теста позволяют предполагать, что в ближайшем будущем он будет рассматриваться в качестве метода выбора для диагностики дефицита витамина В12 [21].

При отсутствии дефицита витамина В12 у матери грудного ребенка следует заподозрить врожденную патологию (наследственный дефицит транскобаламина II, врожденные нарушения метаболизма кобаламина и др.). Наследственный дефицит транскобаламина II следует учитывать при дифференциальной диагностике состояния любого грудного ребенка с панцитопенией, задержкой темпов развития, поносом и рвотой. Это серьезное расстройство с истощением внутриклеточного кобаламина в результате нарушения его транспорта и утилизации клетками, характерный лабораторный феномен которого – повышение концентраций гомоцистеина и метилмалоновой кислоты при нормальной концентрации витамина В12 [22].

Наследственные нарушения метаболизма внутриклеточного кобаламина обусловлены недостаточным синтезом одного или обоих коферментов – Ado-Cbl

или Me-Cbl, поэтому и клинические проявления, и возраст манифестации этих расстройств варьируемы: новорожденные с задержкой внутриутробного развития и микроцефалией; младенцы с задержкой темпов развития, бледностью, неврологическими симптомами; дети раннего возраста с цитопениями (включая мегалобластную анемию), задержкой темпов развития, энцефалопатиями, неврологическими симптомами в виде гипотонии и судорог, а также подростки и взрослые с нейропсихиатрическими симптомами, прогрессирующим когнитивным дефицитом и/или подострой комбинированной дегенерацией спинного мозга. Биохимические маркеры нарушений метаболизма внутриклеточного кобаламина: повышение метилмалоновой кислоты в сыворотке крови и моче, гипергомоцистеинурия, гипометионинемия. Диагноз подтверждает идентификация биаллельных патогенных мутаций в одном из следующих генов: MMACHC (cblC), MMADHC (cblD и cblD, вариант 1), MTRR (cblE), LMBRD1 (cblF), MTR (cblG) и ABCD4 (cblJ) [23].

Лечение витамин В12-дефицитной анемии с неврологической манифестацией предполагает назначение цианокобаламина в повышенных дозах – как правило, 1000 мкг [24–26]. Тематический анализ публикаций, посвященных неврологической манифестации дефицита кобаламина среди детей исключительно на грудном вскармливании у матерей-вегетарианок, показал вариативность доз (от 250 до 3000 мкг), методов введения (только парентерально, внутримышечно или внутривенно, перорально или парентерально с переходом на пероральный прием) и длительности терапии (от 5 внутримышечных инъекций до приема перорально в течение нескольких месяцев). В то же время установлено, что неврологические симптомы улучшаются уже через несколько дней после начала лечения, однако начальное улучшение на фоне лечения может не привести к полному выздоровлению в долгосрочной перспективе. Более благоприятный неврологический исход наблюдается у новорожденных, лечение которых проведено в возрасте до 1 года, чем у детей, получивших его в более поздний период [19, 25, 27–29]. Оптимальным режимом терапии при врожденном дефиците транскобаламина II признаны как минимум еженедельные (1–2 раза в неделю) инъекции цианокобаламина в дозе 1000 мкг, поскольку при высоких показателях кобаламина в сыворотке он может переноситься в клетку без участия транскобаламина II [22, 30].

Клинический случай № 1

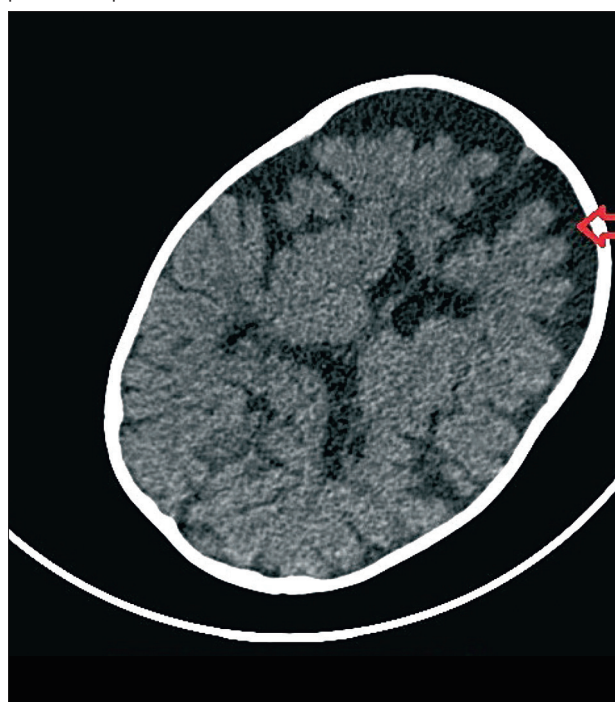
Мальчик К., 11 мес., направлен к гематологу по поводу анемии. При первичном осмотре жалобы на заторможенность, сонливость, отсутствие мышечной активности (не держит голову, не переворачивается,

не сидит, не играет в игрушки), периодически «дрожание мышц», отсутствие улыбки, лепета.

Родители дали согласие на использование персональных данных в клинических исследованиях и публикациях. Данные анамнеза: ребенок от 4-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания, отеками, анемией (Hb – 84–95 г/л, в связи с чем мама получала пероральную ферротерапию), вторых срочных родов (1-я и 3-я беременности закончились выкидышами на ранних сроках; ребенок от 2-й беременности здоров). У мамы хроническая анемия наблюдалась с 10 лет (с ее слов, Hb – 80–100 г/л), в связи с чем периодически курсами принимает препараты железа без стойкого эффекта. Ребенок родился доношенным, с удовлетворительными весо-ростовыми показателями (масса тела – 3100 г; рост – 51 см), нормально развивался до 6 мес. (улыбался, держал голову, переворачивался на живот). С возраста 6–7 мес. родители стали замечать у мальчика регресс имеющихся навыков: он стал менее активен, менее эмоционален, отказался от прикормов (до момента обследования находился исключительно на грудном вскармливании). К возрасту 9 мес. ребенок не держал голову, не сидел, не улыбался, не гулил, был безучастен к окружающим; в 10 мес. появилось выраженное беспокойство при пассивных движениях (поднятии на руки, смене подгузника) в виде монотонного крика, отсутствия зрительного контакта, напряжения и дрожания мышц туловища и конечностей, что было расценено как эквивалент болевого синдрома.

Рисунок 2

Рентгеновская компьютерная томография головного мозга: в лобных долях визуализируется относительно небольшое количество широких и плоских извилин (предоставлена с согласия родителей ребенка)



С подозрением на травму/опухоль позвоночника ребенок был госпитализирован в стационар. По данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) головного мозга описана картина мальформации головного мозга по типу пахигиирии, гипоплазии мозолистого тела, что интерпретировано как врожденный порок развития ЦНС (рисунк 2); по данным РКТ грудного и поясничного отделов позвоночника патологии не выявлено. На момент осмотра гематологом ребенку было 11 мес., рост – 74 см (50 перцентиль); масса тела – 8600 г (10–25 перцентиль), сомноленция, адинамия, общая гипотония мышц, бледность, субиктеричность кожных покровов.

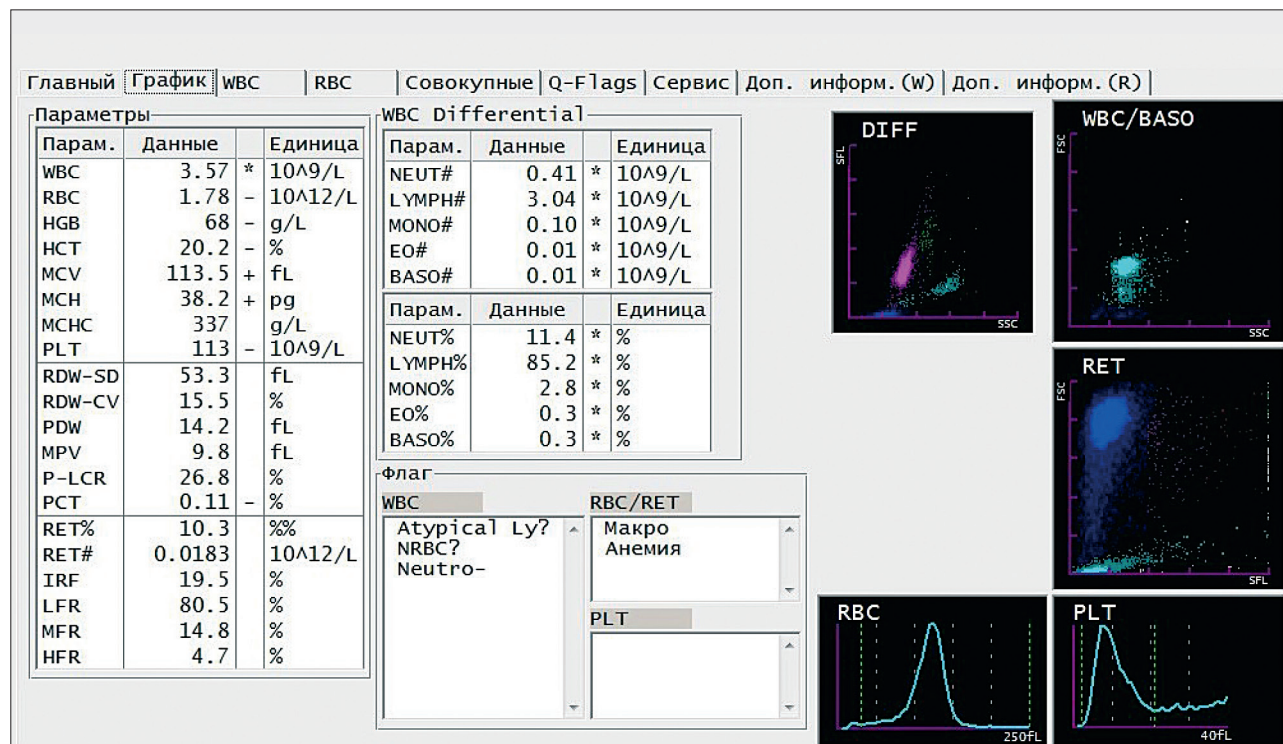
Лабораторно в гемограмме – трехростковая цитопения (рисунк 3): макроцитарная анемия тяжелой степени (эритроциты – 1,8 млн/мкл; Hb – 68 г/л; MCV – 113,5 фл), тромбоцитопения (113 тыс./мкл), лейкопения/нейтропения (лейкоциты – 3,6 тыс./мкл; абсолютное количество нейтрофилов – 410/мкл), гиперсегментированные нейтрофилы. В миелограмме встречается большое количество мегалобластов. Биохимический анализ крови: повышены концентрации ЛДГ (4755 ЕД/л), билирубина за счет непрямой фракции (33,5–29,4 мкмоль/л). Выявлен глубокий дефицит витамина В12: снижение концентрации кобаламина до 42 пг/мл, повышение концентрации гомоцистеина до 62,3 мкмоль/л (норма 5–15) при нормальных показателях ферритина сыворотки (111,5 мкг/л).

При обследовании мамы выяснено, что она не вегетарианка (папа – вегетарианец); показатели общего анализа ее крови находятся в пределах нормы (Hb – 123 г/л; MCV – 88,4 фл; тромбоциты – 206 тыс./мкл; лейкоциты – 5,6 тыс./мкл). Дальнейшее обследование выявило дефицит витамина В12: снижение концентрации кобаламина в сыворотке крови (146 пг/мл), повышение концентрации гомоцистеина (27,0 мкмоль/л – маркер метаболического дефицита витамина В12); дефицит железа (снижение ферритина сыворотки – 4,8 мкг/л); выявлены также аутоантитела к париетальным клеткам (результат строго положительный) при отсутствии аутоантител к внутреннему фактору.

Ребенку начата терапия цианокобаламином – 1000 мкг внутримышечно, через день. На фоне лечения в течение первых 3-х суток ребенок стал активнее, эмоциональнее, однако присоединился выраженный тремор конечностей, угас глотательный рефлекс, в связи с чем проводилось зондовое кормление. После курса терапии цианокобаламином (10 инъекций) ребенок стал активным, эмоциональным, начал держать голову, переворачиваться, играть в игрушки, гулить, однако сохранялся крупноразмашистый тремор (регрессировал в течение 6 недель); зафиксированы фокальные судороги. По назначению невролога была начата противосудорожная терапия, на фоне которой приступы судорог купированы. Гематологический ответ на терапию

Рисунок 3

Гемограмма пациента К. (Sismex XT2000i)



цианокобаламином полный. На 5-е сут терапии отмечены ретикулоцитарный криз (ретикулоциты – 119‰), нормализация показателей лейкоцитов и тромбоцитов.

При катamnестическом анализе в возрасте 1 года 6 мес. ребенок отстает в психомоторном развитии: умеет ползать, вставать у опоры, переступать, ходить, держась за руку, активен лепет, но с трудом понимает обращенную речь, просьбы не выполняет, навыки опрятности и самообслуживания не сформированы. На фоне противосудорожной терапии приступы не повторялись. Контроль РКТ головного мозга не проводили во избежание наркоза.

В семье есть старший ребенок – девочка, 8 лет, у которой имеются проблемы с обучаемостью в 1-м классе; она наблюдается у невролога и психолога по поводу снижения когнитивных функций, дефицита в эмоционально-волевой сфере. Из анамнеза известно, что с возраста 2 лет девочка наблюдалась у гематолога по поводу лейкопении, нейтропении (снижение лейкоцитов до 2,7 тыс./мкл; абсолютное количество нейтрофилов – 190–504/мкл), тромбоцитопении (минимально – 102 тыс./мкл). В возрасте 5 лет была диагностирована железodefицитная анемия (Hb – 101 г/л; MCV – 75 фл; ферритин сыворотки – 5,9 мкг/л); сохранялась умеренная тромбоцитопения (137–148 тыс./мкл) при нормальном показателе лейкоцитов. Получала ферротерапию, контроль эффективности не проводили.

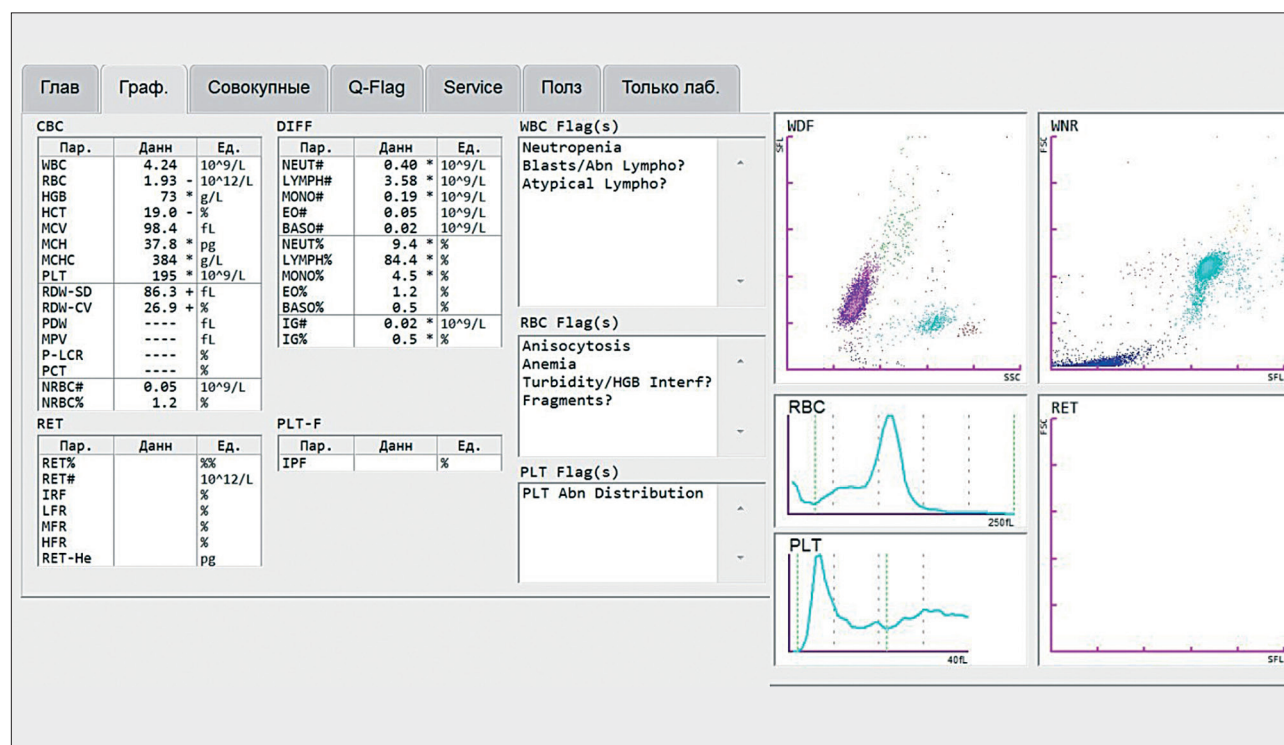
С учетом отягощенного анамнеза ребенок был приглашен на обследование. Выявлен дефицит витамина B12 (90 пг/мл), дефицит железа (ферритин сыворотки – 6,5 мкг/л; показатели гемограммы в норме). Учитывая наличие в рационе ребенка достаточного количества мясных и молочных продуктов (со слов родителей), проведено обследование на целиакию (АТ к тканевой трансглутаминазе не выявлены), анализ мочи на микропротеинурию для исключения синдрома Имерслунд–Гресбека (протеинурия не выявлена). Ребенку назначили лечение: препараты железа внутрь, витамин B12 парентерально (цианокобаламин – 200 мкг, внутримышечно, № 10) – концентрация кобаламина нормализована. Планируется динамическое наблюдение и при необходимости своевременное дообследование в отношении врожденных патологий (врожденный дефицит внутреннего фактора, врожденные нарушения метаболизма кобаламина и др.).

Клинический случай № 2

Девочка В., диагноз «витамин B12-дефицитная анемия» установлен в возрасте 1 года 2 мес. Родители дали согласие на использование персональных данных в клинических исследованиях и публикациях. Из анамнеза: ребенок родился доношенным с удовлетворительными весо-ростовыми показателями; по физическому и нервно-психическому развитию соответствовал своему возрасту. Обращал на себя внимание факт отказа ребенка от своевременно вводи-

Рисунок 4

Гемограмма пациентки В. (Sismex XN-1000)



мых прикормов: девочка находилась исключительно на грудном вскармливании. В возрасте 10 мес. при медицинском осмотре выявлена нормохромная анемия (эритроциты – 3,3 млн/мкл; Hb – 97 г/л; MCV – 85,6 фл). Ребенок консультирован гематологом: верифицирован абсолютный дефицит железа (ферритин – 0,3 мкг/л), в связи с чем проводилась ферротерапия пероральными препаратами железа. На фоне ферротерапии в течение 3 мес. отмечено повышение концентрации гемоглобина до 108 г/л и количества эритроцитов – до 4,02 млн/мкл при нарастании MCV (98,2 фл). Терапию препаратами железа продолжали (прием препарата был сильно затруднен, так как ребенок выталкивал его изо рта, как и все, кроме грудного молока). Несмотря на проводимую терапию, мама отмечала нарастающую вялость, заторможенность, сонливость (вне кормлений ребенок спал), бледность, желтушность кожи и слизистых, в связи с чем ребенок был повторно направлен к гематологу.

Возраст девочки на момент повторного осмотра гематологом – 1 год 2 мес., рост – 75 см (10–25 перцентиль); масса тела – 11 300 г (75–90 перцентиль), сомноленция, адинамия, бледность, субиктеричность кожных покровов. Лабораторно в гемограмме – макроцитарная анемия средней степени тяжести (эритроциты – 1,93 млн/мкл; Hb – 73 г/л; MCV – 98,4 фл); лейкопения/нейтропения (лейкоциты – 4,2 тыс./мкл; АКН – 400/мкл) (рисунки 4).

В биохимическом анализе крови повышены концентрации ЛДГ (930 ЕД/л); билирубина за счет непрямой фракции (33,9–29,0 мкмоль/л). Выявлен дефицит витамина В12 (снижение концентрации кобаламина < 125 пг/мл), дефицит железа (снижение концентрации ферритина – 9,2 нг/мл) при нормальных показателях концентрации фолиевой кислоты в сыворотке.

При обследовании мамы выяснено, что она не вегетарианка; показатели общего анализа ее крови находятся в пределах нормы (Hb – 118 г/л; MCV – 88,4 фл; тромбоциты – 206 тыс./мкл; лейкоциты – 5,6 тыс./мкл). Дальнейшее обследование выявило дефицит витамина В12 (снижение концентрации кобаламина в сыворотке крови – 160 пг/мл); дефицит железа (снижение ферритина сыворотки – 7,0 нг/мл); выявлены аутоантитела к париетальным клеткам (результат строго положительный), внутреннему фактору (результат слабо положительный). Ребенку начата терапия цианокобаламином – 1000 мкг, внутримышечно, через день. На этом фоне в течение первых 3-х суток отмечен полный регресс всех неврологических симптомов; на 7-е сут терапии – ретикулоцитарный криз (ретикулоциты – 76%); к 14-му дню – полное восстановление всех показателей гемограммы.

ВЫВОДЫ

Представлены клинические случаи витамин В12-дефицитной анемии у детей исключительно на грудном вскармливании мамами с нераспознанной пернициозной анемией. Характерная особенность течения витамин В12-дефицитной анемии у детей грудного возраста – неврологическая симптоматика в виде регресса навыков, летаргии. Долгосрочный глубокий дефицит витамина В12 у ребенка К. (с 6 мес. – регресс навыков, прогрессирующая неврологическая симптоматика, а верификация дефицита витамина В12 и лечение – в возрасте 11 мес.) привел к тяжелой церебральной атрофии. Несмотря на проведенное лечение, у ребенка сохраняется выраженный неврологический дефицит, долгосрочный прогноз не определен. У его сестры, 8 лет, вероятно, также имел место долгосрочный дефицит витамина В12, результатом чего стало нарушение процессов нейронной миелинизации и синаптогенеза, приведшее в итоге к нарушению когнитивных функций. У девочки В. своевременно поставленный диагноз и проведенная терапия привели к полному регрессу всех симптомов.

Таким образом, дефицит витамина В12 следует учитывать при наличии характерных неврологических симптомов у младенцев, особенно при наличии мегалобластной анемии/цитопений и задержки развития. При раннем выявлении и своевременном лечении можно предотвратить потенциально необратимые неврологические повреждения – нейропсихические и когнитивные расстройства.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Lunyakova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4543-2945>

Demikhov V.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6120-4678>

Dronova S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7691-0316>

Kalinina Yu.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7280-7212>

Zhurina O.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2159-582X>

Литература

- Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme J.W., 3rd, Schor N.F., Behrman R.E. Vitamin B12 (Cobalamin). In: Sachdev HPS, Shah D, editors; Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011; pp. 197–8.
- Schrier S.L. Hematology ASH, and the anemia of the aged. *Blood* 2005; 106 (10): 3341–2.
- de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull* 2008; 29: S238–44.
- Karaoglu L., Pehlivan E., Egri M., Deprem C., Gunes G., Genc M., et al. Research article The prevalence of nutritional anemia in pregnancy in an east Anatolian province, Turkey. *BMC Public Health* 2010; 10: 329.
- Oh R.C., Brown D.L. Vitamin B12 Deficiency *Am Fam Physician* 2003 Mar 1; 67 (5): 979–86.
- Rasmussen S.A., Fernhoff P.M., Scanlon K.S. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 10–7.
- Allen L.H. Vitamin B12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. *Adv Exp Med Biol* 1994; 352: 173–86.
- Bjørke Monsen A.L., Ueland P.M., Vollset S.E., Guttormsen A.B., Markesstad T., Solheim E., et al. Determinants of cobalamin status in newborns. *Pediatrics* 2001; 108: 624–30.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А., Демидов В.Г., Скобин В.Б., Журин О.Н. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии, обусловленной дефицитом В12. – М., 2015.
- Molloy A.M., Kirke P.N., Brody L.C., Scott J.M., Mills J.L. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (2 Suppl): S101–11; discussion S12–5.
- Dror D.K., Allen L.H. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008; 66 (5): 250–5.
- Pepper M.R., Black M.M. B12 in fetal development. *Semin Cell Dev Biol* 2011; 22: 619–23.
- Venkatramanan S., Armata I.E., Strupp B.J., Finkelstein J.L. Vitamin B12 and Cognition in Children. *Adv Nutr* 2016 Sep; 7 (5): 879–88.
- Chalouhi C., Faesch S., Anthoine-Milhomme M.-C., Fulla Y., Dulac O., Chéron G. Neurological consequences of vitamin B12 deficiency and its treatment. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24: 538–41.
- Graham S.M., Arvela O.M., Wise G.A. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr* 1992; 121 (Pt 1): 710–4.
- Black M.M. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull* 2008; 29: S126–31.
- Kuhne T., Bubl R., Baumgartner R. Maternal vegan diet causing a serious infantile neurological disorder due to vitamin B12 deficiency. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 205–8.
- Wighton M.C., Manson J.I., Robertson E., Chapman E. Brain damage in infancy and dietary vitamin B12 deficiency. *Med J Aust* 1979; 2: 1–3.
- von Schenck U., Bender-Götze C., Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997; 77: 137–9.
- Korenke G.C., Hunneman D.H., Eber S., Hanefeld F. Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anaemia: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2004; 163 (4–5): 196–201.
- Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haematologica* 2006; 91: 1506–12.
- Trakadis Y.J., Alfares A., Bodamer O.A., Buyukavci M., Christodoulou J., Connor P., et al. Update on transcobalamin deficiency: clinical presentation, treatment and outcome. *J Inher Metab Dis* 2014 May; 37 (3): 461–73.
- Carrillo N., Adams D., Venditti C.P. Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism. Initial Posting: February 25, 2008. Last Update: November 21, 2013. GeneReviews Advanced Search.
- Kocaoglu C., Akin F., Caksen H., Böke S.B., Arslan S., Aygün S. Cerebral atrophy in a vitamin B12-deficient infant of a vegetarian mother. *J Health Popul Nutr* 2014 Jun; 32 (2): 367–71.
- Codazzi D., Sala F., Parini R., Langer M. Coma and respiratory failure in a child with severe vitamin B 12 deficiency. *Pediatr Crit Care Med* 2005 Jul; 6 (4): 483–5.
- Renault F., Verstichel P., Ploussard J.P., Costil J. Neuropathy in two cobalamin-deficient breast-fed infants of vegetarian mothers. *Muscle Nerve* 1999 Feb; 22 (2): 252–4.
- Gambon R.C., Lentze M.J., Rossi E. Megaloblastic anaemia in one of monozygous twins breast-fed by their vegetarian mother. *Eur J Pediatr* 1986 Dec; 145 (6): 570–1.
- Ciani F., Poggi G.M., Pasquini E., Donati M.A., Zammarchi E. Prolonged exclusive breastfeeding from vegan mother causing an acute onset of isolated methylmalonic aciduria due to a mild mutase deficiency. *Clin Nutr* 2000 Apr; 19 (2): 137–9.
- From the Centers for Disease Control and Prevention. Neurologic impairment in children associated with maternal dietary deficiency of cobalamin – Georgia, 2001. *JAMA* 2003 Feb 26; 289 (8): 979–80.
- Unal S., Rupa T., Yetgin S., Yarali N., Dursun A., Gursel T., et al. Transcobalamin II Deficiency in Four Cases with Novel Mutations. *Turkish Journal of Hematology* 2015; 32: 317–22.