

СТАТЬИ

УДК 616.155.194-053.2

ВИТАМИН В12 ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ

Исаева Б.Э., Макимбетов Э.К.

*Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек,
e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Дефицит витамина В12 является редкой и поддающейся лечению причиной нарушения роста и задержки развития у младенцев. В развитых странах этот дефицит обычно возникает у младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, матери которых страдают нераспознанной пернициозной анемией или являются вегетарианками, что приводит к низким запасам витамина В12 у ребенка при рождении и недостаточному количеству витамина в грудном молоке. У детей старшего возраста этиология В12 дефицитной анемии не до конца изучена. Симптомы и признаки дефицита витамина В12 включают рвоту, вялость, недостаточное развитие, гипотонию и остановку или регресс навыков развития. Авторы представляют здесь 10 случаев дефицита витамина В12, вызывающего бледность, психомоторную регрессию, гипотонию и летаргию. Показано, что витамин В12 дефицитная анемия у детей встречается редко, чаще болеют дети в школьном возрасте с 11 до 17 лет. В течение 6 лет, с 2017 по 2023 г., были госпитализированы в Национальный центр охраны материнства и детства всего 10 детей. При дефиците витамина В12 нарушается гемопоэз в костном мозге и нервная система. Лечение витамином В12 очень быстро устраняет эти метаболические нарушения в течение нескольких дней.

Ключевые слова: витамин В12, дефицит, диагностика, мегалобласты, лечение

VITAMIN B12 DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN

Isaeva B.E., Makimbetov E.K.

Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru

Vitamin B12 deficiency is a rare and treatable cause of growth disorders and developmental delays in infants. In developed countries, this deficiency usually occurs in infants who are exclusively breastfed, whose mothers suffer from unrecognized pernicious anemia or are vegetarians, which leads to low reserves of vitamin B12 in the child at birth and insufficient amounts of vitamin in breast milk. In older children, the etiology of B12 deficiency anemia is not fully understood. Symptoms and signs of vitamin B12 deficiency include vomiting, lethargy, underdevelopment, hypotension, and stopping or regressing developmental skills. Authors present here 10 cases of vitamin B12 deficiency, which causes pallor, psychomotor regression, hypotension and lethargy. It has been shown that vitamin B12 deficiency anemia in children is rare, children at school age from 11 to 17 years are more often ill. During 6 years from 2017 to 2023, only 10 children were hospitalized at the National Center for Maternal and Child Health. With vitamin B12 deficiency, hematopoiesis in the bone marrow and the nervous system are disrupted. Treatment with vitamin B12 very quickly eliminates these metabolic disorders within a few days.

Keywords: vitamin B12, deficiency, diagnosis, megaloblasts, treatment

По данным различных авторов, мегалобластные анемии, к которым относят В12 дефицитную анемию, это гетерогенная по этиологии группа заболеваний, общим признаком которых является наличие в костном мозге и периферической крови мегалобластов. В литературе распространенность В12 дефицитных анемий изучена недостаточно из-за редкости данной патологии, хотя у взрослых они встречаются очень часто, примерно 2 на 10 000 [1].

В развитых странах этот дефицит обычно возникает у младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, матери которых страдают нераспознанной пернициозной анемией или являются вегетарианками, что приводит к низким запасам витамина В12 у ребенка при рождении и недостаточному количеству витамина в грудном молоке [2].

Причинами развития витамин В12 дефицитной анемии у детей являются недо-

статочное поступление витамина В12 с питанием, нарушение всасывания вследствие дефицита внутреннего фактора Касла, нарушение всасывания в подвздошной кишке вследствие болезней тонкого кишечника, глистная инвазия, нарушение транспорта витамина В12 из кишечника в ткани при наследственном дефиците транскобаламина, синдром Иммерслунд – Гресбека и некоторые другие [3].

Витамин В12 содержится в пищевых продуктах животного происхождения: мясе, рыбе, молочных продуктах. Запасы витамина В12 в организме у детей составляют около 3–5 мг, и полное истощение запасов при отсутствии поступления или нарушении всасывания, веганской диете наступает только через 3–4 года. Витамин В12 и фолиевая кислота участвуют в синтезе ДНК гемопоэтических клеток, что определяет нарушение клеточного деления. Кроме того, витамин В12 является коферментом

реакции превращения метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, что необходимо для нормального метаболизма миелина в нервной системе у детей. При В12-дефицитной анемии в центральной нервной системе и периферической нервной системе происходит разрушение миелина вследствие нарушения метаболизма жирных кислот. У детей старшего возраста неврологические особенности В12-дефицитной анемии заключаются в сочетании сенситивной атаксии и пирамидного синдрома [4].

Витамин В12 не синтезируется в организме человека, и единственным диетическим источником являются продукты животного происхождения. В антенатальный период витамин В12 активно передается плоду через плаценту. Младенец, у матери которого достаточно витамина В12, при рождении имеет запасы витамина В12 в печени в размере 25 мг и получает 0,25 мг/сут с грудным молоком, если находится исключительно на грудном вскармливании. У матерей с дефицитом витамина В12 печеночные запасы младенцев при рождении значительно ниже, что оказывает более выраженное влияние на содержание грудного молока. Матери – строгие вегетарианки подвергаются наибольшему риску дефицита витамина В12. Во всех недавних сериях случаев, в которых сообщалось о дефиците витамина В12 у новорожденных симптомами у младенцев, преобладающей причиной была недостаточность питания матери [5]. Другими важными причинами дефицита витамина В12 у матерей являются пернициозная анемия, желудочное шунтирование и дефицит голотранскобаламина. Хотя многие метаболические нарушения, возникающие в результате дефицита витамина В12, понятны, патогенез нарушений нервной системы неизвестен. Несколько кофакторов, полученных из витамина В12, необходимы для превращения гомоцистеина в метионин и метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, и, когда эти кофакторы недоступны, в крови обнаруживаются аномальные уровни гомоцистеина и избыточное количество метилмалоновой кислоты выводится с мочой. Лечение витамином В12 очень быстро устраняет эти метаболические нарушения в течение нескольких дней [6].

Витамин В12 необходим для развития центральной нервной системы. Дефицит пищевого витамина В12 является поддающейся лечению причиной нарушения роста и задержки развития нервной системы у младенцев. Дефицит пищевого витамина В12 в детстве распространен во многих странах. В слаборазвитых или развиваю-

щихся странах дефицит обычно возникает у младенцев, находящихся исключительно на грудном вскармливании, с матерями-вегетарианками, что приводит к низким запасам витамина В12 у младенца при рождении и недостаточному количеству витамина в грудном молоке [7]. Длительный дефицит витамина В12 может вызвать демиелинизацию головного мозга, но точный механизм участия витамина В12 в метаболизме нервной системы до конца не изучен [8]. Хотя роль витамина В12 в нейромоторном развитии у младенцев хорошо известна, информация о нем ограничена, и имеются сообщения лишь о нескольких случаях. Дефицит кобаламина, кобальтосодержащего комплекса, общего для В12, приводит к двум основным клиническим синдромам. Один из них проявляется клинически не только в виде мегалобластного кроветворения, но и в виде дефектной пролиферации всех быстро делящихся клеток с такими последствиями, как глоссит, частичная атрофия ворсинок и гипоспермия, обусловленные нарушением синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). С другой стороны, считается, что неврологические повреждения возникают в первые 6 месяцев жизни младенцев, когда миелинизация мозга очень активна. Было показано, что недостаток витамина В12 в рационе матери во время беременности вызывает серьезную задержку миелинизации в нервной системе [9]. Дефицит витамина В12 может привести к нарушению синтеза этаноламина, фосфолипидов и сфингомиелина, что приводит к нарушению целостности миелина с нарушением функции длинноволокнистого тракта и аксональной нейропатии, что вызывает прогрессирующую летаргию и задержку развития с последующей задержкой нейромоторного развития, нарушениями питания, судорогами, гипотонией, непроизвольными движениями, гипотермией и комой [10].

Различные нейрорадиологические результаты могут наблюдаться при визуализации черепа у детей с дефицитом витамина В12. Атрофия коры головного мозга, истончение мозолистого тела, структурные аномалии и задержка миелинизации являются наиболее частыми нейрорадиологическими проявлениями дефицита витамина В12 [11]. Обширные поражения в самом головном мозге были обнаружены лишь в нескольких случаях с небольшими периваскулярными участками демиелинизации в белом веществе. Долгосрочный прогноз зависит от общей продолжительности дефицита и тяжести симптомов, а не от уровня витамина В12 в сыворотке крови или по-

казателей гемоглобина при поступлении. Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) признает, что дефицит питательных микроэлементов в рационе питания, включая витамин В12, поражает миллионы людей во всем мире и вынуждает треть населения планеты жить ниже своего физического и умственного потенциала. Техническая консультация Всемирной организации здравоохранения по дефициту витамина В12 и фолиевой кислоты (2008) пришла к выводу, что витамин В12 оказывает явное влияние на развитие ребенка и влияет на когнитивные показатели детей школьного возраста. В качестве оптимального подхода к решению этой проблемы было предложено обогащение пищевых продуктов и их добавление целевым группам населения [12].

Целью настоящего исследования явилось изучение причин развития и особенностей течения витамин В12 дефицитной анемии у детей.

Материалы и методы исследования

Авторами были исследованы истории болезни у детей, поступивших в отделение гематологии Национального центра охраны материнства и детства с витамин В12 дефицитной анемией с 2017 по 2023 г. Всего было госпитализировано 10 детей. Возраст детей колебался от 11 до 17 лет. По полу девочек было 4, мальчиков – 6. Проведены клинико-лабораторные и инструментальные исследования. Обязательно была консультация детского невропатолога. Общий анализ крови проводился на гематологическом анализаторе, а также проводилась микроскопия мазков периферической крови. Исследовались общий анализ мочи, кал на яйца глист, биохимические анализы крови (общий белок, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЛДГ), УЗИ внутренних органов.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех детей были изучены жалобы, анамнестические данные, был проведен физикальный осмотр и лабораторные исследования. В анамнезе у 7 (70%) отмечалась прогрессирующая гипотония, бледность и недостаточное развитие. История болезни, взятая у их матерей, показала, что все они родились в срок, весом от 2300 до 3500 г, после неосложненных беременностей и родов. Кровного родства между родителями обнаружено не было. Дети находились исключительно на грудном вскармливании, за исключением одного ребенка (девочка 12 лет), которая была на искусственном

вскармливании. Вегетарианской диеты матери не придерживались. Однако в одной малообеспеченной семье ребенок периодически голодал и не употреблял достаточного количества овощей, фруктов и мяса. В большинстве случаев у детей наблюдались нормальные особенности развития до 12 месяцев: улыбка в 2 месяца, контроль над головой в 4 месяца и переворачивание в 5 месяцев. В течение первых 12 месяцев жизни у всех детей вес, рост и психомоторное развитие были в пределах нормы. Дети практически до 10-летнего возраста развивались нормально, прививки получали по календарю. Двое детей (20%) из десяти имели недостаточный вес, 6 (60%) стали менее активными. Хотя при поступлении быстрые рефлексы и обследование черепно-мозговых нервов были нормальными, 5 (50%) детей были бледными, с вялыми рефлексами, в целом гипотоническими. При физикальном осмотре у всех детей были обнаружены бледность кожных покровов с желтушным оттенком и бледность слизистых оболочек. В 60% случаев отмечались глоссит или лакированный язык. У трех (30%) детей при осмотре была выявлена мышечная слабость.

При осмотре невролога у всех детей (100%) обнаружен фуникулярный миелоз. У 5 (50%) имела место моторная неловкость. Замедление темпов индивидуального развития проявлялось снижением мотиваций, визуальных контактов и замедлением темпов и формирования зрительно-моторной координации у 3 (30%) из 10 детей. Также у 3 (30%) детей имели место нарушения эмоционально-волевой сферы: лабильность настроения, упрямство, негативизм. У всех детей отмечены неврологические изменения нижних конечностей. Вышеуказанные неврологические нарушения проявлялись постепенно. На основании жалоб, анамнеза и обследований выяснились сопутствующие патологические состояния, которые могли быть причиной развития витамин В12 дефицитной анемии. У 9 детей (90%) сопутствующая патология была со стороны желудочно-кишечного тракта: в 6 случаях глистная инвазия, в 4 – хронический гастрит, в 2 – язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, в 10 – случаях дискинезия желчно-выводящих путей, в 2 – гипертиреоз. То есть у одного ребенка могло быть несколько патологий со стороны пищеварительного тракта.

При рассмотрении общего анализа крови были выявлены изменения (таблица).

Как видно из таблицы, у всех детей отмечается гиперхромная, гипорегенераторная анемия, панцитопения.

Средние значения общего анализа крови у больных детей
с В12 дефицитной анемией

Показатель	Средние значения
Эритроциты	$2,3 \pm 0,2 \times 10^{12} \times 12$
Гемоглобин	$73,4 \pm 8,2$ г/л
Гематокрит	$22,4 \pm 5,9$ %
Средний объем эритроцита – MCV	$114,3 \pm 2,1$ fl
Среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците в абсолютных единицах – MCH	$41,6 \pm 2,3$ pg
Средняя концентрация (насыщенность) гемоглобина в эритроците – MCHC	$411,5 \pm 12,3$ г/л
Ширина распределения эритроцитов – RDW	$35,8 \pm 14,3$ fl
Ретикулоциты %	$0,4 \pm 0,1$ %
Тромбоциты	$68,9 \pm 21,2 \times 10^9$ л
MPV	$11,0 \pm 1,2 \times 10^9$ л
Лейкоциты	$2,8 \pm 0,9 \times 10^9$ л
Гранулоциты	$48,3 \pm 2,4$ %
Лимфоциты	$38,4 \pm 2,4$ %
Моноциты	$6,2 \pm 1,7$ %
Анизацитоз	+
Пойкилоцитоз	+
Тельца Жолли	+
Кольца Кеббота	+
Базофильная пунктация эритроцитов	+

Морфологические изменения нейтрофилов и эритроцитов, наблюдаемые при микроскопии мазка периферической крови, типичные для мегалобластной анемии: гиперсегментация ядер нейтрофилов, тельца Жолли, кольца Кеббота, мегалоцитарные эритроциты, анизацитоз, пойкилоцитоз.

Лабораторные исследования показали макроцитарную анемию (гемоглобин $73,4 \pm 8,2$ г/л, средний объем эритроцитов $114,3 \pm 2,1$ fl), ($68,9 \pm 21,2$ тыс.) тромбоцитопению, лейкоцитопению ($2,8 \pm 0,9$ тыс), гипоальбуминемию ($23,5 \pm 1,8$ мг/л). Количество ретикулоцитов, эритроцитов и гематокрит были значительно ниже возрастных норм. Уровни железа и ферритина, биохимический профиль и результаты анализа мочи были в норме.

Психомоторная регрессия, вызванная дефицитом витамина В12, была диагностирована на основании сочетания клинических и лабораторных данных, включая клиническую картину, увеличение среднего объема эритроцитов (макроцитоз) и низкий уровень витамина В12, в то время как компьютерная томография головного мозга у двух больных выявила церебральную атрофию с замедленной миелинизацией.

Исследование костного мозга (миелограмма) показало, что у всех детей костный мозг клеточный, тип кроветворения мегалобластный. В среднем бласты: 3,0%; гранулоцитарный ряд: 36%; лимфоциты: 10%; моноциты: 3,0%; эритроидный ряд: 49%. Индекс Л-Э 1:1. Индекс созревания нейтрофилов был равен 0,4, при норме 0,7. Индекс созревания эритробластов: 0,6 (норма 0,8–0,9) Препараты все клеточные. Гигантские палочкоядерные нейтрофилы, сегментоядерная гиперсегментация нейтрофилов. Наблюдаются митозы клеток эритроидного ростка, тельца Жолли. Мегакариоциты обнаружены единичные в препаратах.

У 4 детей уровень фолиевой кислоты был ниже 4,6 нг/мл. В среднем уровень фолиевой кислоты составил $9,6 \pm 4,1$ (норма 4,6–18,7). Среднее содержание витамина В12 составило $65,20$ нг/мл $\pm 12,20$, что почти в три-четыре раза было ниже, чем в норме (191–663 нг/мл). Были исследованы общий белок, билирубин и его фракции, АСТ, АЛТ, ЛДГ, которые были в пределах нормы.

Лечение проводилось витамином В12 – 200–400 мкг в день. Курс лечения – 4 недели. Фактически после первых двух-трех инъекций витамина В12 наступило улуч-

шение общего состояния, купирование клинических симптомов. При выписке детям была назначена поддерживающая терапия: еженедельное введение препарата в той же дозе в течение 2 месяцев, и последующие 6 месяцев препарат вводили 2 раза в месяц.

Заключение

Витамин В12 дефицитная анемия у детей встречается редко. Чаще болеют дети старшего возраста. Причинами являются недостаточное поступление витамина В12 с пищей и заболевания со стороны пищеварительной системы, глистные инвазии. Обследования детей с В12-дефицитной анемией необходимо проводить коллегиально с участием детского гематолога, невролога, гастроэнтеролога и др. При комплексном лечении витаминотерапией и сопутствующих заболеваний в большинстве случаев эффект положительный. Витамин В12 важен для развития головного мозга. Тяжелые и различные неврологические и нейрорадиологические проявления могут наблюдаться у детей из-за дефицита витамина В12. Это следует учитывать у детей младшего возраста с гипотонией или задержкой развития нервной системы, а также при нейрорадиологических показаниях, таких как истончение мозолистого тела, атрофия коры и задержка миелинизации. Раннее выявление таких случаев важно, поскольку это состояние частично обратимо. Из-за важности витамина В12 для развития мозга плода и новорожденного матери-вегетарианки должны знать о серьезных и не полностью обратимых повреждениях, вызванных недостаточным потреблением витамина В12 с пищей во время беременности и кормления грудью. Поэтому усилия должны быть направлены на предотвращение его дефицита у беременных и кормящих грудью женщин, придерживающихся веганской диеты, и их младенцев, а для более старших

детей – достаточное полноценное питание и коррекция сопутствующих заболеваний.

Список литературы

1. Щугарева Л.М., Соколова Н.Е., Емельяненко А.А., Политова Ю.Г. Неврологические особенности В12-дефицитной анемии у детей // Неврологический журнал. 2012. № 2. С. 15–20.
2. Hasbaoui B.E., Mebrouk N., Saghir S., Yajouri A.E., Abilkassem R., Agadr A. Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature // Pan African Medicine Journal. 2021. Vol. 4, Is. 38. P. 237. DOI: 10.11604/pamj.2021.38.237.20967.
3. Аргунова Е.Ф., Кондратьева С.А., Ядреева О.В., Протопопова Н.Н. Мегалобластные анемии у детей // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Амурсова. 2018. № 3 (12). С. 12–17.
4. Casella E.B., Valente M., de Navarro J.M., Kok F. Vitamin B12 deficiency in infancy as a cause of developmental regression // Brain Development. 2005. Vol. 27 (8). P. 592–594.
5. Демихов В.Г., Скобин В.Б., Журина О.Н. Анемия, обусловленная дефицитом В12 // Клинические рекомендации. Детская гематология / Под ред. А.Г. Румянцев, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 41–44.
6. Codazzi D., Sala F., Parini R., Langer M. Coma and respiratory failure in a child with severe vitamin B 12 deficiency // Pediatric Critical Care Med. 2005. Vol. 6 (4). P. 483–485.
7. United Nations of International Children's Emergency Fund (UNICEF) Ottawa: UNICEF/ Micronutrient Initiative; 2004. Vitamin and mineral deficiencies: a global progress report. Access May 20, 2020.
8. Tandon R., Thacker J., Pandya U., Patel M., Tandon K. Parenteral vs Oral Vitamin B12 in Children With Nutritional Macrocytic Anemia: A Randomized Controlled Trial // Indian Pediatric. 2022. Vol. 15, Is. 59 (9). P. 683–687.
9. Green R., Allen L.H., Björke-Monsen A.L., Brito A., Guéant J.L., Miller J.W., Molloy A.M., Nexo E., Stabler S., Toh B.H., Ueland P.M., Yajnik C. Vitamin B₁₂ deficiency // Nature Reviews Disease Primers. 2017. Vol. 29, Is. 3. P. 17040. DOI: 10.1038/nrdp.2017.40.
10. Aguirre J.A., Donato M.L., Buscio M., Ceballos V., Armeno M., Aizpurúa L., Arpi L. Serious neurological compromise due to vitamin B12 deficiency in infants of vegan and vegetarian mothers // Archivos Argentinos de Pediatría. 2019. Vol. 1, Is. 117 (4). P. 420–424. DOI: 10.5546/aap.2019.e420.
11. Serin H.M., Arslan E.A. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients // Acta Clinica Croatica. 2019. Vol. 58 (2). P. 295–302. DOI: 10.20471/acc.2019.58.02.13.
12. Finkelstein J.L., Fothergill A., Krisher J.T., Thomas T., Kurpad A.V., Dwarkanath P. Maternal vitamin B12 deficiency and perinatal outcomes in southern India // PLoS One. 2021. Vol. 6, Is. 16 (4). P. 0248145. DOI: 10.1371/journal.pone.0248145.