

**САЛИ ПАЧОЛОК, ДЖЕФРИ
СТЮАРТ
А ДАЛИ НЕ Е В12?
ЕПИДЕМИЯ ОТ ПОГРЕШНИ
ДИАГНОЗИ**

Превод от английски: Ирина Манушева, 2016

chitanka.info



Сали Пачолок, спешна медицинска сестра с 24 годишен опит, завършва с отличие приложни науки, а след това придобива бакалавърска степен за медицинска сестра в Държавния университет „Уейн“. Преди и по време на образованието си работи като спешен медицински техник и парамедик. В здравната система е от общо 32 години, през които помага на хиляди пациенти. Има

допълнителна квалификация по кардиопулмонарна ресусцитация, обучение на парамедиците, подготовка на медицински сестри и спешна педиатрична помощ и е член на Асоциацията на спешните медицински сестри. През 1985 г., след като редица специалисти не успяват да определят причината за състоянието ѝ, Пачолок сама си поставя диагнозата дефицит на витамин В₁₂, откъдето идва и страстната ѝ мотивация да информира обществеността за опасните последици от тази тиха, твърде разпространена болест.

д-р Джефри Стюарт има 18 годишен опит в спешната медицина, а също така квалификация за поддържане на живота при травми, кардиопулмонарна ресусцитация на възрастни, деца и новородени. Завършил е Чикагския колеж за остеопатична медицина, а подготовката, му обхваща ампутации в полеви условия и деконтаминация на опасни вещества. Участвал е в съвместни тренировки с отряда за бързо реагиране на Детройтското летище. През



1987 г. взема участие в изследване на зрителната кора, проведено от Института по психично здраве в Бетесда, Мериленд, а през 1985 г. — в изследване на метаболизма на холестерола на Университетската болница „Рокфелер“ в Ню Йорк. Член е на Американската асоциация по остеопатична медицина и други професионални организации.

КАКВО СПОРЕД ВАС Е ОБЩОТО
МЕЖДУ ТЕЗИ ХОРА?

- Четиридесет годишен репортер изгубва способността си да пише, пада при опити за ходене и често е толкова объркан, че жена му се съмнява за ранен Алцхаймер...
- Красиво, нормално осем месечно бебе постепенно спира да говори и да реагира на родителите си, а след време дори не може да седи самостоятелно...
- Двадесет годишна жена изпада в тежка депресия и прави опит за самоубийство...
- Балерина едва не загубва способността си да ходи след козметична операция...
- Шестдесет и девет годишна жена с проблеми с равновесието пада и получава фрактура на таза...
- Тридесет и осем годишна жена е прикована доживотно към инвалидна количка след операция за стомашен байпас...
- Осемдесет и шест годишен мъж при внезапен пристъп на умопомрачение убива жена си...

- Петдесет и четири годишна жена страда от параноични налудности и агресивни изблици в съчетание със симптоми, диагностициране от лекаря ѝ като множествена склероза...
- Четири годишно момченце, диагностицирано с аутизъм...
- Седемдесет и три годишен мъж, чиито чести падания лекарите обясняват с напредналата възраст и вероятни микроинсулти...
- Млада жена, която не може да зачене...
- Дядо, който за по-малко от година се превръща от здрав мъж, тичащ сутрин за здраве, в потиснат и объркан старец, диагностициран със сенилна деменция...

Ето и общото между всички тях: никой от тях не е получил правилна диагноза. Вместо това са се сдобили с множество неверни, често безнадеждни диагнози: проблеми в развитието, аутизъм, множествена склероза, психоза, сенилна деменция, преходни исхемични атаки, депресия или диабетна невропатия. В действителност обаче всички те страдат от едно и също болестно състояние: **ДЕФИЦИТ НА ВИТАМИН В₁₂**

Дефицитът на витамин В₁₂ е епидемия, водеща до повече вреди за здравето от полиомиелита, която може да бъде предотвратена с елементарен скрининг и лечение.

Сали Пачолок

ОТЗИВИ ЗА КНИГАТА

Незаменима книга за дефицита на В₁₂ диагнозата и лечението му както за немедици, така и за заинтересуваните специалисти.

д-р Джефри Дач
автор на „Основи на естествената медицина“

Предизвиквам ви да прочетете книгата, а после да не изследвате себе си и близките си за дефицит на B_{12} .

д-р Ерик Норман
автор на теста иММА за дефицит на B_{12} и създател
на първата частна лаборатория за провеждането му

Казват, че няма по-сляпо от омото, което не желае да види.

Като практикуващ медик мога само да се надявам, че адвокатите, занимаващи се с дела за лекарски грешки, няма да прочетат тази книга.

д-р Ричард Нимбах

„А дали не е B_{12} ?“ е чудесен справочник! Книгата дава отговори на някои от най-озадачаващите проблеми, за които здравните специалисти не успяват да дадат конкретно обяснение, поради което ги лекуват симптоматично и съответно с неоптимални резултати. Не разбирам как е възможно все още да има лекари, които не приемат, че може да става дума за дефицит на B_{12} .

Васил Шумилович
диетолог

В тази отдавна чакана книга Пачолок и Стюарт разкриват огромен скандал в здравната система: неуспехът в разпознаването на състоянието и лечението на стотици хиляди пациенти, страдащи от дефицит на B_{12} . Цената е епидемия от деменция, сърдечни заболявания, депресия, проблеми в развитието, стерилитет и неврологични смущения, които лекарите представят като „диабетна невропатия“, „симптоми, сходни на множествена склероза (МС)“ или „просто старост“. Като разкриват скандала и

обясняват колко лесно може да се сложи край на всичко това, авторите правят неоценима услуга на ползвателите на медицински услуги, желаещи да се погрижат за семейството си, както и на всички предоставящи медицински грижи, които действително се интересуват от пациентите си.

Важен, изключително препоръчителен труд.

покойният д-р Бърнард Римланд
директор на Института за изследване на аутизма

М.с. Сали Пачолок и д-р Джефри Стюарт, автори на „А дали не е В₁₂?“ трябва да бъдат поздравени за привличането на вниманието към това често срещано нарушение, засягащо значителна част от населението и особено хората в напреднала възраст. Прочетох книгата с удоволствие и останах впечатлен от задълбочената документална обосновка. Цитатите от научната литература и подробната информация в приложенията подкрепят основните заключения на книгата. Авторите са прави, че дефицитът на В₁₂ често остава недиагностициран и нелекуван от медицинските професионалисти. Америка трябва да осъзнае, че откриването на основната причина за дадено заболяване като недостига на В₁₂ застрашава авторитета на медицинската институция. Откриването му и лечението на пациентите с дефицит на В₁₂ поставят под въпрос практиката за назначаване на лекарства, потискащи симптомите на заболяването, без да се справят с главната причина за възникването му. Част от подбудите е конкуренцията за лицата с дефицит на В₁₂ които ще бъдат изгубени като бъдещи пациенти, ако се лекуват с евтината и ефективна витаминна терапия. Медиите пък не се интересуват от ефективна витаминна терапия отчасти и поради финансовата подкрепа на фармацевтичната индустрия чрез доходоносни реклами. Препоръчвам тази книга както на специалистите, така и на пациентите, които

се интересуват от действителната причина и лечението на редица разпространени болести и състояния, свързани с дефицита на витамин В₁₂.

д-р Килмър Маккъли
автор на „Революцията на хомоцистеина“ и
„Революцията на сърцето“, носител на наградата „Линус
Паулинг“ за функционална медицина през 1998 г.

БЛАГОДАРНОСТИ

Бихме искали изрично да благодарим на множеството всеотдайни учени, изследователи и клиницисти, на чиито усилия дължим богатството от медицинска литература за дефицита на кобаламин (В₁₂) през последния век.

Признателни сме на Стивън Блейк Мити, Кент Сорски и Джагуар Бенет от „Quill Driver Books“, които разбраха колко важно е да информираме обществеността за този сериозен здравен проблем и помогнаха тази книга да се превърне в реалност. Специални благодарности на Алисън Блейк за усърдната работа и доброто настроение въпреки безбройните промени и допълнения с нови изследвания и в двете издания.

Задължени сме на покойния д-р Бърнард Римланд за безценната подкрепа и насърчение. Духовно благодарим на Трейси Уейк, чието приятелство и топлина през последните тридесет години са повече от всичко, за което една сестра може да си мечтае. Вечни благодарности на Сюзън Пийкок от Англия, която ни свърза с д-р Джоузеф Чанди, за да работим заедно за специалната мисия в живота ни. Лични благодарности на Алис Вандърмергъл, Теди Харасимов, Анна Дутко, Анна Пияновска, Сю Харви, Грейс Иззи, д-р Ричард Нимбах, м.с. Карън Баласка-О’Донъл, м.с. Патриша Куейн Макдонъл и Лари Слабош.

КНИГАТА СЕ ПОСВЕЩАВА на всички, които страдат или са страдали, били са увредени, инвалидизирани, настанени в заведение или изгубили живота си заради продължителното пренебрегване и неправилното диагностициране на дефицит на В₁₂.

В памет на и за моите родители, Андрю Уилям Пачолок и Анна Джун Никифорук-Пачолок. Тази книга

нямаше да съществува, ако няхах вашата дълбока любов и подкрепа и отрано не ме бяхте научили на отговорност, етика и човечност.

НА ЗАСТЪПНИЦИТЕ ЗА В₁₂ И НАШИТЕ ПРИЯТЕЛИ ПО ЦЯЛ СВЯТ:

семейство Грувър, д-р Джоузеф Чанди, д-р Хюго Мини, Мартин Хупър, Джошуа Лукашавич, Пат Корник, Линда и Кен Улкок, Маргарет Венски, Хелън Коузи, д-р Ерик Норман, Глен Медина, Кели Гензлингър, Робин Гулд, Сюзън Стюарт, Пеги Демин, Джон Леоне, Норбърт Бибуик, Рик Солеки, д-р Джон Домис, м.с. Кати Райхенбах, м.с. Барб Дарга, м.с. Васил Шумилович, д-р Дейвид Кар, маг.фарм. Чарлс Лиу, д-р Ричард Рейди, д-р Джоузеф Флин, д-р Брайън Лиска, Елиса Ленърд, Кимбърли Ептън, Чарлс Бентли Мл., д-р Майкъл Матингли, д-р Майкъл Кито и Пол Боуман.

В ПАМЕТ НА ЗАСТЪПНИЦИТЕ И ПРИЯТЕЛИТЕ НА В₁₂:

Дейл и Шарлийн Бак
д-р Джоанес Душко
д-р У. Майкъл Форгет
д-р Джон Хочкинс
м.с. Кони Ламб
Милтън и Джийн Лут
Джим Мънди
д-р Бърнард Римланд
Мери Стюарт
Присила Боуман (Мики)

Понякога е необходимо цяла група индивиди с определено заболяване да започнат положителни промени, да информират обществеността и да станат застъпници за другите страдащи.

Да пази правосъдие е радост за праведника...

Притчи 21:15^[1]

Забележка. Имената на пациентите, споменати в книгата, са променени, за да се запази анонимността им в името на лекарската тайна.

[1] Всички цитати от Библията са предадени според официалното издание на БПЦ, 1982/2004 г. — Бел.прев. ↑

От първото издание на книгата ни мина над половин десетилетие. Реакцията на публиката беше невероятна. Докоснахме живота на повече хора, отколкото сме очаквали, и в това ново издание ще разкажем историите на млади и стари, при които откриването на недостига на V_{12} е спасило здравето и даже живота им. Ще ви запознаем и с най-новите проучвания и случаи от медицинската литература, както и с най-добрите изследвания и терапии.

За съжаление, реакцията на мнозина представители на медицинската общност беше апатична и дори откровено враждебна.

Ние активно образоваме обществеността и здравните специалисти относно дефицита на V_{12} и честото му погрешно диагностициране вече над десет години. През 2005 г. написахме първото издание на *А дали не е V_{12} ?*. Четири години по-късно провъзгласихме 2009 г. за „Година на информираността за V_{12} “ и се опитахме да привлечем здравните специалисти и правителствените структури да подкрепят усилията ни, както и да признаят ежегодно четвъртата седмица от септември за Седмица на информираността за V_{12} . Отбелязваме бавен напредък, но в никакъв случай още не може да се каже, че печелим войната с погрешното диагностициране на дефицита на V_{12} .

Не само че по-голямата част от здравната система продължава да гледа с безразличие на това нарушение, но същото отношение демонстрират правителството, медиите и застрахователните компании, въпреки че нелекуваният дефицит на V_{12} може да причини сериозни здравословни проблеми, увреждания, инвалидност и дори преждевременна смърт.

Налице е модел на невежество и общоприето нехайство относно дефицита на витамин V_{12} , който трябва да се промени. За жалост, единственият път към това може да се окаже съдебната зала. Днес жертвите на неправилно лечение на дефицит на V_{12} получават милиони долари обезщетения. Превенцията обаче е далеч по-добро решение за всички.

Много се говори за превантивната медицина, но нима всичко е въздух под налягане? Установяването на дефицит на V_{12} е просто и евтино, а лечението му струва по няколко долара месечно. Липсата на

лечение на това нарушение на ранен етап улеснява развитието на състояния, които често водят до доживотна инвалидност, скъпоструващи терапии и дори смърт. След публикуването на първото издание на книгата ние се свързахме с медицинската общност, със здравните органи, болниците и правителството (в това число с трима министри на здравеопазването, представители в Конгреса и от двете партии, директори на застрахователни компании и официални лица от здравната система Medicare). Ала се сблъскваме с огромна апатия. Почти никой не се интересува и малцина са тези, които проявяват желание да се ангажират или да действат за промяната на този недостатък на системата.

Въпреки всичко се забелязват малки признаци на промяна. През юни 2009 г. например Центровете за контрол и превенция на заболяванията (една от най-престижните структури в сферата на медицината) публикуват доклад, в който се съобщава, че 1 на всеки 31 души над 50 годишна възраст страдат от дефицит на V_{12} . Броят е много по-нисък от установения от нас, но все пак докладът е крачка във върнатата посока.

След първото издание на *А дали не е V_{12} ?* имаше и възходи, и спадове. Общественият отклик под формата на писма и лични разкази е удивителен. Ние наистина променяме нещата. През март 2006 г. десетмесечно бебе бе диагностицирано с тежък дефицит на V_{12} благодарение на баба си, която прочела книгата и я дала на снаха си. Семейството изследвало детето и резултатите показали остър недостиг на витамин, останал незабелязан от педиатъра. Ще прочетете разказа на щастливата майка в Глава 12.

Друга горчиво-сладка история е тази на семейство Грувър, чийто кошмар също е подробно описан в Глава 12. Тяхното дете пострадало жестоко от дефицита на V_{12} през 2001 г., поради което семейството се включи активно в кампанията ни за информираност.

Семейство Грувър писаха на губернатора на Алабама, Боб Райли, и му представиха погрешната диагноза на сина си, от която последвало доживотна мозъчно увреждане. В отговор на това губернатор Райли назначи д-р Доналд Уилямсън от Здравната служба на щата да проучи какво се прави в Алабама по отношение на дефицита на V_{12} и какви

мерки могат да се вземат в бъдеще, за да се привлече вниманието на гражданите и медиците към тази епидемия.

През август 2009 г. д-р Уилямсън разпорежда на екипа си да разработи и разпространи прессъобщение и информация по отношение на дефицита на V_{12} за вестниците, обществените клиники, програмата „Жени, бебета и деца“ и отдела за Стандарти в здравеопазването на Здравния департамент на Алабама, който регулира стандартите за грижите в хосписите. Освен това изпрати съобщението до клона на Американската академия по педиатрия в Алабама, Академията на семейните лекари в Алабама и Болничната асоциация на Алабама.

Губернатор Райли и д-р Уилямсън са първите правителствени лидери в Съединените щати, които обърнаха внимание на проблема с неправилното диагностициране на дефицита на V_{12} . Това е дълг на политиците и хората във властта, но малцина го изпълняват. Надяваме се губернатор Райли и д-р Уилямсън да станат образци за подражание на идните поколения лидери.

През 2009 г. Мартин Хупър, изпълнителен председател на Дружеството за пернициозна анемия на Обединеното кралство, обедини сили с нас и в края на октомври организира Седмица на информираността за V_{12} във Великобритания. На 28 октомври 2009 г. се събрахме с Дружеството в Камарата на общините в Лондон, за да обсъдим проблема с членовете на парламента. В резултат на непрестанната работа на Дружеството на 28 май 2010 г. д-р Стивън Хънтър — медицинският директор на Националната здравна служба на Уелс — се ангажира и поиска анализ за дефицита на витамин V_{12} , диагностицирането и лечението му от Националния институт за усъвършенстване на здравните грижи (NICE) на Великобритания. Д-р Хънтър проучи форума на уебсайта на Дружеството за пернициозна анемия, в който се съдържат стотици разкази на пациенти с неправилни диагнози и неподходящо лечение. С радост научихме, че първото издание на нашата книга е спомогнало за затвърждаването на решимостта на д-р Хънтър да насочи вниманието на NICE към проблема. Това е голяма победа за всички страдащи от дефицит на V_{12} . Надяваме се NICE да одобри анализа и да създаде нови протоколи, които да помогнат на пациентите по целия свят.

Друг положителен момент беше запознанството ни през 2009 г. с д-р Джоузеф Чанди, общопрактикуващ лекар от Великобритания, работещ с още четирима свои колеги с регистриран списък от 5700 пациенти. Представа си нямахме, че един опитен клиницист на 3500 мили от нас, от другата страна на океана, мълчаливо води същата битка като Сали в продължение на много години — със същата мотивация, страст, всеотдайност и неуморна последователност. Срещнаха ни пациентите и съдбата. Д-р Чанди лекува с V_{12} болни с невропсихични симптоми със или без макроцитоза още от 1981 г. За разлика от националните статистики, според които пернициозната анемия засяга едва 0,01% от населението, д-р Чанди е установил, че 18% от неговите пациенти показват симптоми, отговарящи на дефицит на V_{12} , като може би още по-важното е, че се повлияват добре от терапията с V_{12} . Два пъти, всеки от които по над 18 месеца (през 2002 и 2007 г.), терапията на пациентите му била прекратена по настояване на властите и това донесло на болните неописуеми, в някои случаи необратими увреждания и страдания.

Д-р Чанди и неговият асистент — Хюго Мини (самият той страдащ от недостиг на V_{12}) — осъществяват забележителни промени във Великобритания, борят се за пациентите си, като пишат писма до парламента, съдействат на Дружеството за пернициозна анемия, публикуват статии и събират доказателства, които подават на регулаторните органи в страната. Хюго е автор на уебсайта на Групата за взаимопомощ на пациенти с дефицит на V_{12} (www.V12.org), която дава ценни съвети от първа ръка на хиляди хора по света.

За съжаление, 2009-та завърши с две трагични писма. Първото беше от майка от Средния запад, която разказваше как шестмесечното ѝ бебе е започнало да показва признаци на изоставане в развитието. Педиатърката била запозната със състоянието на момиченцето, но просто го следяла. На 13 месеца и половина детето най-после било диагностицирано с тежък дефицит на V_{12} и през ноември 2008 г. започнало лечение. Две години по-късно се наблюдава известно подобрене, но изглежда, диагнозата и терапията са закъснели твърде много и са довели до трайно мозъчно увреждане. Вторият имейл беше от сърдечен хирург, завършил медицина в „Харвард“. През декември той ни писа за погрешната си диагноза и неправилно лечение на

възникнал през 2009 г. дефицит на V_{12} , който довел до неврологично увреждане.

Очевидно не може да се каже, че печелим войната с дефицита на V_{12} . И имаме нужда от вашата помощ. Кой ще се окаже следващият в тази коварна верига от невежество, потайност и лекарски грешки? Кой още трябва да пострада, за да бъде признато това нарушение и да получи ранна диагностика? Трябва ли това да бъде президент, папа, политик, кинозвезда, телевизионен водещ или спортен герой? Кой и какво още е нужно, за да обърне светът внимание?

Трябва да се насочим не само към медицинската общност, но и към застрахователните компании, законодателите и адвокатите. Като medici ни е много трудно да кажем последното, но истината е, че значимите промени в медицината често настъпват след натиск от страна на правото. Нужен е знаков процес, или дори няколко такива, за да се привлече вниманието на повече medici. Десетилетният ни собствен и чужд опит показва, че това може да е единственият път към съществена промяна. А тя е необходима, защото залогът е животът на милиони хора и милиарди долари.

Понастоящем Центровете „Medicare and Medical Services“ предприемат действия за подобряване качеството на болничните грижи и намаляване броя на „събитията, които не би трябвало да съществуват“ — предотвратими медицински грешки със сериозни последици за пациентите. Доказателствата, които ще прочетете в тази книга, ясно показват, че неоткритият и нелекуван дефицит на V_{12} води точно до такива събития и не би трябвало никога да се случва. Всеки ден в здравните институции влизат и излизат хора с недиагностициран дефицит на V_{12} . Въпреки това невежеството, апатията и острият недостиг на информация сред медицинското съсловие позволява подобна лоша практика да се повтаря хиляди пъти годишно.

Здравните специалисти и обществото следва да се обединят, за да сложат край на тази глобална епидемия веднъж завинаги. Заедно с д-р Чанди предвиждаме 2012 като *Година на информираността за V_{12}* да прерасне в обществена политика и да бъдат създадени съвременни протоколи за ранна диагностика и лечение. Каним всички здравни специалисти и обществеността да се присъединят към тази мисия.

Във Великобритания вече започваме да виждаме плодовете на труда си. На 25 септември 2010 г. д-р Чанди получи престижната награда „Величието на Индия“ за дългогодишния си принос в сферата на първичната грижа и работата си върху дефицита на витамин В₁₂. Министър-председателят Дейвид Камерън го покани на прием на „Даунинг Стрийт“. Членовете на парламента Прити Пател и Греъм Морис писаха на Държавния секретар Андрю Лансли с молба британското правителство да проучи влиянието на дефицита на В₁₂ върху пациентите, националната здравна система и работодателите. Това е значителна победа и се надяваме, че проучването ще доведе до въвеждането на скринингова програма, осъвременени протоколи и постоянни изследвания в областта на диагностицирането и лечението на това нарушение.

Във второто издание на *A дали не е В₁₂?* сме включили още трагични развои и окуражаващи успехи на пациенти, читатели и публикувани случаи в медицинската литература. Добавили сме и глава с осъвременена статистика за стойностната ефективност, показваща още по-ясно милиардите долари, които могат да се спестят, ако се обърне внимание на тази невидима криза в здравеопазването. Искрено се надяваме, че книгата ни ще отвори очите на още много здравни специалисти и потребители на здравни грижи за този масово пренебрегван, но опустошителен проблем. За да следите напредъка на усилията ни и предстоящите събития в името на информираността за В₁₂, моля, посетете сайта ни www.B12wareness.org.

м.с. Сали Пачолок
д-р Джефри Стюарт

ВЪВЕДЕНИЕ

През 1983 г. аз бях олицетворение на здравето. Изглеждах добре, чувствах се чудесно и въобще не подозирах, че някъде в мен дебне подмолен убиец, който тайничко унищожаваше мозъка, нервите, кръвоносните съдове и почти всички органи в тялото ми.

Благодарение на медицинското си образование обаче забелязах някои дребни признаци, че нещо не е наред, и знаех, че тревогата ми е основателна дори когато лекарите ми казваха, че няма причина за безпокойство. Задълбочих се в малкото следи, които потенциално смъртоносното ми заболяване оставяше, и постепенно стигнах до диагнозата „пернициозна анемия“ (автоимунна форма на дефицит на V_{12}). Това е и причината днес да не страдам от ужасяващите последици, причинявани от това нарушение.

Милиони други жертви на дефицита на V_{12} , много от които са жертви и на лекари, погрешно изключили проблема само след една пълна кръвна картина или изобщо непомислили за тази вероятност, нямат моя късмет. Някои от тях са бебета и малки деца, чието развитие е осакатено завинаги. Други са младежи, погрешно диагностицирани с множествена склероза или „нелечим“ стерилитет. Трети са мъже и жени на средна възраст, измъчвани от проблеми с равновесието, изтръпване на ръцете и краката или остри пробождащи болки, които им пречат да ходят. Някои получават диагноза ранна деменция или начало на паркинсонова болест още на тридесет, четиридесет или петдесет годишна възраст. Други са толкова депресирани, че правят опити за самоубийство. Някои изглеждат пълни шизофреници. А трети са възрастни, които излежават дните си в старчески домове, защото лекарите са решили, че са с Алцхаймер.

При редица от тези хора е твърде късно, за да се обърне ходът на заболяването, но все още има време да предпазите себе си и близките си от подобна трагична съдба. В действителност е изключително просто да се предотвратят и дори напълно да се елиминират симптомите на дефицита на V_{12} , стига да се открие навреме.

Състоянието не напомня на кой друг витаминен дефицит и таблетките с мултивитамини няма да ви помогнат. Необходими са точна диагноза и медицинско лечение. А получаването на диагноза невинаги е лесно, както знам от опит.

През 1983 г., когато отидох на медицински преглед, преди да постъпя на работа, бях на деветнадесет години и нямах никаква представа, че организъмът ми е нападнат от невидима болест. Първият знак беше коментарът на преглеждащия ме лекар относно кръвните ми изследвания и анормално големите ми червени кръвни телца. (Като се замисля сега, може би дължа живота си на факта, че онези резултати не бяха наред. Мнозина страдат от неврологични изменения десетилетия наред, преди да се появят нарушения в кръвните им изследвания, а тогава може да е прекалено късно.)

„Как се храните?“, попита ме лекарят. Когато му казах, че не обичам зеленчуци, той ме посъветва да хапвам повече от тях, защото взе отклоненията за обикновен симптом на бедна на фолат диета.

Месец по-късно друг лекар отново отбеляза големите ми червени кръвни телца, но определи резултатите от лабораторните ми изследвания като „несигнификантни“. Подобно на първия и той ме отпрати, без да подозира, че току-що е пропуснал да диагностицира заболяване, което може да разруши мозъка ми, да осакати тялото ми и дори да ме убие.

Две години по-късно в колежа за медицински сестри си купих справочник за лабораторните изследвания и тяхното тълкуване. В частта за макроцитозата (медицинският термин за уголемени червени кръвни телца) като възможна причина се очертаваха два различни проблема: недостиг на фолат и недостиг на B_{12} . Тъй като аз обичах червено месо, което е богато на B_{12} , и не ядях достатъчно зеленчуци, съдържащи фолат, разбирах защо първият лекар е решил, че виновникът е той. Но не разбирах защо не е помислил и за дефицит на B_{12} , след като той обикновено е резултат от проблеми на усвояването, а не на храненето.

Помислих си, че няма да ми навреди, ако проверя, и убедих един лекар, с когото работех, да ми пусне изследване на серумен фолат и серумен B_{12} . Вечерта, когато споменах за това пред родителите си, за мое учудване баща ми разказа, че през 60-те години дядо ми бил

диагностициран с пернициозна анемия — най-известната, макар и не най-често срещана причина за дефицит на V_{12} . В началото лекарите смятали, че има левкемия, и заявили, че нищо не могат да направят. Едва когато баща ми настоял да го прехвърлят в болницата „Хенри Форд“ в Детройт за второ мнение, дядо ми получил правилната диагноза и лечение (въпреки че на втория лекарски екип били нужни почти четири седмици). Затова и не останах твърде изненадана, когато дни по-късно и моите резултати за V_{12} излязоха ниски. Започнах инжекции с V_{12} , благодарна, че съм диагностицирана преди поява на симптомите.

Но това не беше краят на историята ми. Две години по-късно, когато трябваше да се подложя на операция, споменах на хирурга за дефицита си на V_{12} и продължителната си терапия. Скептична, че съм „ужасно млада“ за подобни проблеми, тя ме изпрати на хематолог, който отхвърли възможността да имам дефицит на V_{12} въпреки предишната ми диагноза и изследвания, показващи наличие на макроцитоза, ниски нива на V_{12} и тест на Шилинг. (Бележките му, които тайничко прочетох по-късно, водена от инстинкта си на медицинска сестра, говореха, че съм истеричка и си въобразявам несъществуващи проблеми.) Въпреки това настоях за нови изследвания.

Седмица по-късно, когато ми се обадиха от кабинета му с молба веднага да отида, вече беше променил мнението си. Изследванията бяха показали, че наистина имам ювенилна пернициозна анемия. Всъщност, както той жизнерадостно възкликна, аз съм била най-младата пациентка с пернициозна анемия, която бил виждал в двадесетгодишната си практика. Почувствах се като рядка грешка на природата. Сега той беше дружелюбен и информативен, а както усетих, и тайничко облекчен, че съм настояла за потвърждение на предишната си диагноза. Със сигурност нямаше сам да забележи проблемите ми въпреки информацията, която му бях предоставила при първото си посещение, защото в бележките му дори *не присъстваше* подобна диагноза.

Накратко казано, макар буквално да дадох в ръцете му диагнозата, той пак едва не я пропусна. Ако бях отишла при него без медицинското си образование и упорития си любопитен характер или

без изследванията, показващи недостиг на V_{12} , грешката му можеше да ме увреди или убие. Ако бях приела пасивно първоначалното му становище, щях да спра инжекциите с V_{12} , които спасиха тялото ми от опустошенията на пернициозната анемия. Въпреки всичко обаче в определен смисъл съм му благодарна.

Защо ли? Защото неговият скептицизъм ме наведе на един важен въпрос: колко ли други хора страдат и умират, защото лекарите им не вземат предвид елементарната вероятност за дефицит на V_{12} ? Аз имах късмет поради уголемените червени кръвни клетки — най-лесно забележимия признак за проблема — и фамилната обремененост с пернициозна анемия. И дори при подобни червени лампички този и други лекари пропуснаха правилната диагноза. Проучвания от 80-те години насам показват, че за разлика от мен, повече от 1/3 от хората с дефицит на V_{12} никога не развиват уголемени кръвни телца или анемия. Следователно при тях рутинните кръвни изследвания дори не загатват за заболяването им. Освен това при повечето не е налице известна фамилна анамнеза за дефицит на V_{12} . Нима лекарите редовно бъркаха диагнозите на такива пациенти?

С времето любопитството ми прерасна в над двадесетгодишно проучване за мащабите на дефицита на V_{12} . Станах специалист в областта — четях всички учебници и статии, които ми попадаха, свързвах се с клинични лекари, специализирали в дефицита на V_{12} , и с учени, занимаващи се с темата. Съпругът ми, Джефри — лекар по спешна медицина, също проведе редица изследвания, за да определи процента на пациенти с дефицит на V_{12} в собственото си отделение. Това, което научихме за разпространението на проблема, за щетите, които нанася върху целия организъм, и за броя недиагностицирани случаи е най-малкото тревожно.

Дефицитът на V_{12} е много разпространен и то не само сред хората в напреднала и средна възраст, но и сред тийнейджърите, децата и бебетата. От него страдат, често без да знаят, 20% от хората над 60 години (а според едно ново проучване — 40% от лицата в напреднала възраст с тежки психични или физически проблеми). Хиляди малки деца, тийнейджъри и младежи имат гранични нива на V_{12} — под необходимите за оптималното функциониране на мозъка. Милиони

хора, на които е лепнат етикет „Алцхаймер“, „множествена склероза“, „ранен Паркинсон“, „аутизъм“, „обучителни затруднения“, „депресия“, „биполярно разстройство“, „загуба на зрението“, „шизофрения“, „диабетна невропатия“ и други тежки, често нелечими болести, всъщност е вероятно да са жертви на лесно откриваемия, подлежащ на терапия и напълно лечим в ранните си етапи дефицит на V_{12} .

Отначало бях силно развълнувана от обширните проучвания, доказващи, че дефицитът на V_{12} играе роля за толкова много, привидно безнадеждни състояния, защото този проблем всъщност може да се реши лесно. Освен това лечението не е скъпо — по няколко долара месечно, или 10 цента на ден — джобни пари на фона на други медицински разходи. Следователно, диагностицирането и лечението на пациентите с дефицит на V_{12} може едновременно да намалят както техните болки и страдания, така и медицинските им разходи — печеливш за всички ситуация, поне в моите очи.

Радостта ми се оказа кратка, защото повечето лекари, с които работех, не се интересуваха от епидемията от неустановен дефицит на V_{12} . Не ги вълнуваше, че не използват изследванията за серумен V_{12} и други маркери, нито че сегашната долна граница на нормата е неточна и подвеждаща. Нехаеха за нарастващия брой статии, предупреждаващи за високите разходи както за пациентите, така и за обществото, произтичащи от повсеместното negliжиране на проблема. Напротив, обвиняваха ме, че се „правя на доктор“ и възразяваха срещу назначаването на изследвания за V_{12} при пациенти с явни симптоми на нарушението. През септември 2000 г. бях принудена от работодателя си да подпиша декларация, че няма да разговарям с пациентите и техните близки за дефицита на V_{12} и ще „престана да моля лекарите за изследвания“. Беше ми ясно заявено, че или ще забравя за тази тема и ще подпиша документа, или ще изгубя работата си.

Отношението им не бе резултат единствено от факта, че съм сестра, а не лекар, макар че и това имаше значение. Съпругът ми срещаше същата апатия дори когато показваше на колегите си данни, сочещи, че огромен брой пациенти в собственото му отделение страдат от неоткрит до момента дефицит на V_{12} . По-късно научих, че и други лекари, запознати с проблема, се сблъскват със същата негативна реакция от страна на колегите си.

Изправена пред непробиваема стена от апатия и даже откровена враждебност, аз бавно и тихо се предадох. Какво друго можех да сторя? Онези, които имаха възможност да диагностицират и да се борят с болестта, предпочитаха да си затварят очите. Изтъкнати лекари бяха водили борба да изкарат на светло епидемията от дефицит на V_{12} и бяха изгубили. Какъв шанс имах аз да променя нещата?

Безмълвното ми примирение продължи до деня, в който трябваше да изпиша пациентка, описана от предишната смяна като „чест посетител“ и „търсачка на лекарства“, която „не иска да се прибира вкъщи“. Когато я прегледах и видях лабораторните изследвания и анамнезата ѝ, съзрях болезнено очевидни симптоми на дефицит на V_{12} , които дори студент в първи курс по медицина би трябвало да разпознае. Забелязах също пълната липса на желание от страна на лекарите да я изследват за този проблем при многобройните ѝ постъпвания в болницата или поне да препоръчат подобно изследване на личния ѝ лекар. Тази тъжна и уплашена жена беше страдала две години от осакатяващи, привидно озадачаващи симптоми, *Всеки един от които* можеше да бъде обяснен с недостиг на V_{12} , и въпреки това никой не я бе изследвал за нарушението. Вместо това я бяха отписали като смахната.

Тя не бе първият пациент, който лекарите изписваха пред очите ми, без да обърнат внимание на симптомите за недостиг на V_{12} . Напротив, беше просто поредната в дългия списък от пациенти, отписани като безнадеждни от лекарите, които просто не бяха открили един животозастрашаващ и много разпространен проблем. Наистина, аз бях виждала и по-тежки случаи — пациенти на прага на смъртта или изпаднали в трайна деменция поради неустановен дефицит на V_{12} . Всеки от тези случаи разбиваше сърцето ми. Този път обаче, докато попълвах документите за изписване на жената, която не бе получим нито реална помощ, нито реално лечение, а само снизходителна реакция от лекарите и сестрите, голяма сметка и вероятно смъртна присъда, чашата на гнева ми преля!

Знаех, че дължа собственото си здраве и живот на щастливия развой на събитията преди години, когато лекарите определяха смущаващите ми лабораторни резултати като „несигнификантни“. Сега непрекъснато наблюдавах как други пациенти биват осъждани на

смърт или инвалидност от лекари, на които се доверявах. Знаех, че много от тях някой ден ще се върнат в болницата ни с инсулт, деменция, депресия, травма в резултат от падане (фрактури и мозъчни увреждания), нужда от кръвопреливане и други проблеми, произтичащи все от недиагностицирания дефицит на V_{12} .

Не можех повече да стоя отстрани като мълчалив съучастник в тази епидемия от апатия и неточни диагнози, оставяща милиони млади и стари пациенти сакати или мъртви. Като медик отдавна бях приела ежедневната трагедия на непредотвратимите или нелечими болести. Не можех да се примиря обаче с неспирната върволица от хора, чийто живот е съсипан заради липсата на диагноза и терапия на едно лесно установимо, лесно лечимо състояние. Същото важеше и за съпруга ми — той намираше за осъдително да се отказват на пациентите изследвания, които биха могли да предотвратят почти *всеки* случай на инвалидизиране или смърт поради дефицит на V_{12} .

Тази книга се роди именно от бунта и гнева ни срещу ненужните увреждания и погубените животи. Но тя се роди и от надеждата — надеждата, че можем да помогнем на много сегашни и потенциални жертви на недостига на V_{12} , като дадем информацията в ръцете на страдащите и техните семейства, както и на загрижените медицински специалисти, властите, медиите и застрахователните компании.

Ако вие сте потребител на медицински грижи, книгата ще ви даде сила да защитите себе си и близките си, като ви помогне да разпознаете рисковете от дефицит на V_{12} и да получите правилна диагноза и лечение, преди да е станало твърде късно. Ако сте медик, надяваме се да анализирате внушителния обем от изследвания, обхванати в тази книга, и да включите скрининга за V_{12} (а не само неточните кръвни картини) в стандартната си практика. Стотиците изследвания, които цитираме, са публикувани в значими и уважавани медицински списания и доказват, че малко болести са по-разпространени, лесно откриваеми и лесно лечими от дефицита на V_{12} , а още по-малко са тези, които носят подобен висок и в същото време напълно предотвратим риск за смъртоносно заболяване и увреждане.

Посланието на книгата е преди всичко, че страданието, причинено от дефицита на V_{12} — един така широко разпространен „невидим“ проблем, засягащ живота на почти всяко семейство в

Америка — е просто *ненужно*. Можем да спрем това безмилостно нарушение, преди да е погубило живота на още повече хора. Аз се изплъзнах от куршума му. Всички останали потенциални жертви също могат да го направят, но само ако и пациентите, и лекарите най-после отворят очи за мащабите на тази подмолна епидемия.

ГЛАВА 1

НЕВИДИМА ЕПИДЕМИЯ

Един безмълвен убиец дебне милиони американци. Може би и вие сте сред тях.

Този убиец е майстор на маскарада: поражява хората по най-различни начини. Един измъчва с тремор, друг с депресия или психоза, трети с мъчителни болки в краката или ръцете, или даже парализа. Може да имитира болестта на Алцхаймер, множествена склероза (МС), ранен Паркинсон, диабетна невропатия или синдром на хроничната умора. Може да направи мъжете и жените безплодни и да увреди развитието на децата им. Понякога дреме и само тайничко увеличава риска от смъртоносни болести — от сърдечни и мозъчни удари до рак.

Това медицинско нарушение произтича от витаминен дефицит, но стандартната мултивитаминна таблетка обикновено не може да го предотврати. Възможно е да не помогнат и високите дози от перорални формули. Лекарите го смятат за „старческа болест“, но то може да поразява всеки човек на всяка възраст, а понякога най-тежко засяга децата.

Нарушението, за което говорим, е дефицит на витамин В₁₂. Ако го развиете, то може да бъде лесно открито, третирано и излекувано — но само ако лекарят ви постави диагнозата, преди да е станало късно. За съжаление, това често не се случва.

КОИ СА ЖЕРТВЕТЕ НА ДЕФИЦИТА НА В₁₂?

Случаите, които ще опишем на страниците на тази книга, включват хора от всички възрасти и сфери на живота: бебета, деца, млади мъже и жени, хора на средна възраст, хора в напреднала възраст.

Сред тях са:

- 35 годишен мъж, който започва да се подмокря, не може да ходи стабилно и да хваща здраво с ръце.

- 8 месечно бебе, което спира да говори и да реагира на родителите си, а след време дори не може да седи самостоятелно.
- 20 годишна жена, изпаднала в тежка депресия, която се опитва да се самоубие.
- дядо, който за по-малко от година се превръща от здрав мъж, тичащ за здраве, в потиснат и объркан старец, диагностициран със сенилна деменция.
- 2 годишно дете, показващо сериозно изоставане в развитието и получило диагноза аутизъм.
- млада жена, която не може да зачене.
- 54 годишна жена, страдаща от параноични налудности и агресивни изблици в съчетание със симптоми, които лекарят диагностицира като множествена склероза.
- 80 годишен мъж, проявяващ симптоми на нарушено равновесие, който пада и чупи костите на таза си.
- балерина, едва не загубила способността си да ходи след козметична операция.
- жена на средна възраст, оплакваща се от постоянни силни болки в гърба и краката, обвинена от лекарите си в алкохолизъм и „търсене на лекарства“.
- 70 годишен пациент с изтръпване на краката, диагностицирано като нелечима диабетна невропатия.
- възрастен мъж, чиито чести падания лекарите обясняват с микроинсулти.

Всички тези пациенти имат нещо общо помежду си — погрешна диагноза.

Общото между всички тези случаи е сбърканата диагноза. Поставени са им етикети с всевъзможни нарушения от нелечими болести до хипохондрия, но в действителност всички те страдат от едно и също заболяване — дефицит на витамин В₁₂.

Това не е нито нова, нито модерна болест. Напротив, ще я намерите в учебниците за първи курс на всеки медицински университет. Не е и рядка — всеки човек над 40 години е с повишен

риск от опасен дефицит на V_{12} , а над 60 има 40% вероятност от потенциално опасно ниски нива на V_{12} . Колкото повече се понижава серумният V_{12} и колкото по-дълго продължават признаците и симптомите, толкова по-голяма е вероятността за увреждане и неблагоприятен изход.

КОЛКО ЧЕСТО СЕ СРЕЩА ДЕФИЦИТ НА V_{12} ?

Важно е да отбележим, че повечето изследвания, посочени по-долу, подценяват разпространението на дефицита, защото, както ще видите по-късно, за много хора с действителен дефицит се смята, че имат „нормални“ серумни нива на V_{12} . Учените от Университета „Тъфтс“, които анализират данните от мащабното изследване Framingham Offspring Study, установяват, че близо 40% от участниците на възраст между 26 и 83 години са с плазмени нива на V_{12} в долната граница на нормата, при която много хора започват да проявяват неврологични симптоми. Почти 9% страдат от изявен дефицит, а 16% имат почти дефицитни нива. Интересен е и фактът, че ниският серумен V_{12} се среща толкова често при младите участници, колкото и при тези в напреднала възраст. [1]

При проучвания с по-ограничен мащаб се съобщава за дефицит на витамин V_{12} при 15 до 20% от хората в напреднала възраст.

Неотдавнашно изследване показва, че 40% от хоспитализираните пациенти в напреднала възраст имат ниски или гранични стойности на серумния V_{12} . [2]

При над 80% от дългогодишните вегани, които не си набавят допълнително V_{12} , и над 50% от дългогодишните вегетарианци се забелязват признаци, подсказващи за дефицит на V_{12} (виж Глава 6). [3, 4]

През юни 2009 г. Центровете за контрол на заболяванията докладват, че от дефицит на V_{12} страда един от всеки 31 души над 50 годишна възраст. [5] Нещо повече — тази тревожна статистика подценява действителното разпространение на недостига на V_{12} . Причината е, че учените дефинират дефицита като серумен V_{12} под

200 pg/ml. Добре документирано е, че много хора с нива между 200 и 350 pg/ml всъщност страдат от дефицит на витамин В₁₂. [6, 7, 8]

КАКВО Е В₁₂ И ЗАЩО Е ТОЛКОВА ВАЖЕН?

За да разберем защо дефицитът на В₁₂ може да ви навреди и даже убие, както и защо той е толкова често срещан дори при видимо здрави хора, важно е да научим малко повече за витамините като цяло и с какво е уникален В₁₂.

Човешкият организъм се нуждае от 13 различни витамина, за да живее и да е здрав. Тези мънички молекули участват в хиляди химични реакции, които изграждат тъканите и органите, осигуряват енергия от храната, пречистват токсините, предпазват от инфекции, възстановяват ни след увреждания и позволяват на клетките да комуникират помежду си.

Организмът не може сам да произвежда витамини и разчита да ги получава от съответните храни. Някои от тях (мастноразтворимите витамини) могат да се съхраняват; други, сред които и витамините от група В, са водоразтворими и запасите от тях трябва да се обновяват ежедневно. Ако не приемате достатъчно от даден витамин, запасите ви ще намалеят, ще получите граничен дефицит, а впоследствие сериозен дефицит като скорбут (при недостиг на витамин С) или бери-бери^[1] (при недостиг на витамин В₁). Колкото повече намаляват запасите ви, толкова по-тежки ще бъдат последствията, които могат да доведат и до смърт.

Един от тези 13 витамина, от които се нуждае организмът, е В₁₂. Той в много отношения се държи като останалите дванадесет. В някои важни отношения обаче е по-странен, а част от отличителните му черти го правят и по-труден за усвояване в достатъчна степен от милиони хора.

В₁₂ е единственият витамин, съдържащ следови елемент — кобалт, от който идва и научното му название — *кобаламин*. Тъй като В₁₂ се произвежда в храносмилателната система на животните, той е единственият витамин, който не можете да си доставите от растенията и слънцето. Растенията нямат нужда от В₁₂, затова нито го произвеждат, нито го съхраняват^[2].

За да си набавите V_{12} от храната, трябва да консумирате месо, птиче месо, риба, яйца, млечни продукти или храни, обогатени с V_{12} , а ако ли не, да вземате добавки. За много хора обаче дори богатата на V_{12} храна, подсилена с добавки, се оказва недостатъчна.

Въпреки че според Института по медицина човек се нуждае от много малко количество V_{12} всеки ден (2–4 mcg), е изключително лесно да получите дефицит от този нутриент. Макар недостигът често да се наблюдава при вегани и вегетарианци, които не приемат подходящи добавки, *повечето хора с дефицит на V_{12} консумират големи количества от витамина: просто организъмът им не го абсорбира или използва.*

Защо? Защото, за да стигне от устата до кръвта ви, V_{12} изминава сложен път и всяко препятствие по пътя му може да понижи значително нивата му. Ето едно силно опростено описание на пътя му:

1. В храната V_{12} е свързан с животинските протеини и първо трябва да се освободи от тях. За да раздели V_{12} от протеините, организъмът използва ензима *пепсин*, който може да се произвежда в необходимите количества само в присъствието на достатъчно *солна киселина* в стомаха.

2. Стомахът произвежда и т.нар. *вътрешен фактор* (intrinsic factor — IF) — протеин, който достига до червата, за да участва по-нататък в пътя на V_{12} ?

3. След това други протеини, наречени *кобалофилини*, пренасят V_{12} към тънкото черво.

4. В червото вътрешният фактор се захваща за V_{12} (с помощта на ензимите панкреасни протест) и го пренася към последната част от тънкото черво — илеума. Клетките по стените на илеума съдържат *рецептори*, които захващат комплексите V_{12} -IF и ги изтеглят в кръвта.

5. Друг протеин в кръвта, наречен *транскобаламин II*, пренася V_{12} до различните клетки на организма, а излишъка — в черния дроб за съхранение.

Голяма част от хората с дефицит на V_{12} консумират достатъчно количество от витамина: просто организъмът им

не го абсорбира или използва.

Сложният метаболизъм на V_{12} — много по-сложен, отколкото при който и да било друг витамин — може да се прекъсне във всеки един момент. Най-известният (но не и най-разпространеният) проблем е пернициозната анемия — аутоимунно, наследствено заболяване, което някога е осъждало жертвите си на физически и умствен упадък, следван от ужасна смърт. Болестта възниква, когато организмът не успява да произвежда вътрешен фактор и така приеманият с храната витамин V_{12} остава безполезен. През 1912 г. двама лекари — Джордж Ричардс Майнът и Уилям Пари Мърфи — откриват, че ако на пациентите с пернициозна анемия се дава ежедневно по четвърт килограм черен дроб, симптомите намаляват драстично.^[3]

С животоспасяващото си откритие тези лекари, заедно с д-р Джордж Хойт Уипъл (който преди това открил, че черният дроб намалява симптомите на пернициозна анемия при кучета), през 1934 г. са удостоени с Нобеловата награда за медицина.^[4]

Не е известно дали хората в началото на ХХ век са умирали от „пернициозна анемия“, която е аутоимунно заболяване, или роля са имали и други причини за дефицит на V_{12} . Важното е, че дори днес нелекуваният дефицит на V_{12} може да е опасен и дори смъртоносен.

Много по-честа причина за дефицита на V_{12} , особено при хора над петдесетгодишна възраст, е т.нар. *атрофичен гастрит* — възпаление и влошаване на състоянието на лигавицата на стомаха. Атрофичният гастрит понижава секрецията на стомашни киселини, необходими за отделянето на витамин V_{12} от протеините — проблем, който често се влошава от инхибитори на протонната помпа, антиациди и други медикаменти (виж Глава 2). Освен това по-възрастните хора имат по-малко клетки, произвеждащи вътрешен фактор.

Не само хората в напредналата възраст обаче са в риск. Всяка стомашна операция с цел отслабване (стомашен байпас) или частична или пълна резекция на стомаха по други причини също води до риска от дефицит на V_{12} . Причината е в загубата на клетки, произвеждащи солна киселина и вътрешен фактор. Чревните операции с частично или

пълно отстраняване на илеума също водят до недостиг на V_{12} , защото там се намират рецепторите, необходими за усвояването на V_{12} .

Освен това дори когато V_{12} се разгражда правилно, усвояването му може да е нарушено от стомашно-чревни проблеми като болестта на Крон (възпалително чревно заболяване), ентерит, синдром на сляпата бримка (blind loop syndrome) или цьолиакия. Същото важи за алкохола и много лекарства, предписвани за най-различни състояния от гастроинтестинален рефлукс и язва, до диабет. Излагането на диазотен оксид (райски газ) по време на хирургична операция (включително дентална) или при употреба на наркотици също може да деактивира V_{12} . Токсини като живака пречат на способността на V_{12} да преминава кръвно-мозъчната бариера и да достига до нуждаещите се неврони. И накрая, метаболизмът на V_{12} може да бъде нарушен на всеки етап от вродени проблеми, които ще разгледаме в следващите глави. Затова хората, които казват: „Не може да съм с дефицит, всеки ден пия витамини“, всъщност грешат.

Хората, които не могат да усвояват V_{12} от храната, често не го усвояват и от таблетните форми, така че много от добавките на пазара не гарантират безопасност. Националният институт по здравеопазване признава, че от перорална добавка 500 mcg здравите хора усвояват едва около 10 mcg (8,333% от препоръчителния дневен прием). [9] Ако вече страдате от недостиг на V_{12} , няколкото микрограма, които ще получите от стандартните добавки (6 mcg), ще ви свършат толкова работа, колкото ако се опитвате да напълните празен плувен басейн с по една чаена лъжичка вода на ден. Индивид с дефицит на V_{12} се нуждае не от десетки или стотици, а от хиляди микрограма V_{12} дневно, а в някои случаи дори приемът на такива големи дози през устата не е толкова ефективен, колкото инжекциите.

Повечето лекари често пропускат дефицита на V_{12} и погрешно отдават симптомите на други заболявания.

Някои таблетки за смучене с високо съдържание (над 1000 mcg V_{12}) могат да бъдат ефективни с течение на времето, но хората с тежък

дефицит или неврологични симптоми се нуждаят от първоначална агресивна терапия с инжекции с V_{12} (виж Глава 11). Тъй като симптомите постепенно стават необратими, важно е проблемът да се реши бързо и агресивно. След това пациентите могат да преминат към таблетки за смучене с високи дози V_{12} , но под лекарско наблюдение, за да е сигурно, че методът работи.

ЗАЩО ДЕФИЦИТЪТ НА V_{12} ВЗЕМА ЕПИДЕМИЧНИ РАЗМЕРИ?

Предвид опасностите от недостига на V_{12} логично би било да предположите, че лекарите поставят това нарушение в началото на списъка от възможни диагнози, когато преглеждат пациенти със слабост, световъртеж, неврологични болки или изтръпвания, психични заболявания, чести падания, деменция, симптоми на множествена склероза, хронична умора, безплодие и други проблеми, които биха могли да произтекат от дефицит на V_{12} . Бихте допуснали също така, че веднага се прави скрининг на деца с изоставане в развитието и на пациенти във високорисковите групи над 60 години или пък на лицата с необясними симптоми, сходни с Алцхаймер.

И бихте сгрешили. В действителност повечето лекари често пропускат дефицита на V_{12} и погрешно отдават симптомите на други състояния, заболявания, напреднала възраст, злоупотреба с алкохол (дори когато пациентите отричат) или психични заболявания. А последствията от това са катастрофални.

Преди няколко години в болницата постъпи 54 годишна жена на име Ребека, почти в кома след падане. В картона ѝ пишеше „не реагира“, но щеше да е по-правилно да се напише „Жертва на нереагираща здравна система“.

Защо ли? Защото през целия си живот тялото на Ребека бе давало знаци за дефицит на V_{12} , но никой не им бе обърнал внимание. Майка ѝ починала млада от рак на стомаха — рядко заболяване за западния свят, но често засягащо хора с пернициозна анемия. Три от децата на Ребека бяха починали скоро след раждането — също червена лампичка за недостиг на V_{12} . През годините Ребека била полагана на многобройни кръвопреливания заради анемия, но лекарите така и не открили причината за нея. Претърпяла пълна

хистеректомия на сравнително ранна възраст, може би в резултат от абнормни клетки в шийката на матката и в матката — което също може да се прояви при жени с дефицит на V_{12} . На средна възраст започнала да страда от мъчително главоболие и да се оплаква от слабост и болки в лявата страна на тялото, ръцете и краката. Ставало ѝ все по-трудно да ходи поради усилващите се световъртежи и често падала. (Субдуралният хематом — кръвоизлив между мозъка и мозъчната обвивка — който лекарите откриха в спешното отделение, беше резултат от падане и повтарящи се удари по главата през последните няколко месеца, настъпили при загуба на равновесие, докато опитвала да се качи в пикапа си.) Според дъщеря ѝ, през последните месеци паметта и характерът на Ребека се променят. Всички тези проблеми — слабост, болки в краката и ръцете, световъртеж, загуба на равновесие, психични промени — са класически симптоми на прогресивно увреждане на мозъка и нервната система вследствие на дефицита на V_{12} .

Непосредствената причина за почти коматозното състояние на Ребека беше субдуралният хематом в резултат на множеството травми по главата. Действителната причина обаче бяха световъртежите, слабостта и лошото равновесие, които причиняваха паданията ѝ следваха пряко от дефицита на V_{12} .

Ребека имаше тежка анемия, налагаща множество кръвопреливания. Серумното ѝ ниво на V_{12} беше много ниско, а червените кръвни телца бяха силно уголемени. (Спомнете си, че уголемените червени кръвни клетки са класически признак за дефицит на V_{12}). Освен това тромбоцитите ѝ бяха опасно ниски и кръвта ѝ се съсирваше трудно.

Лекарите ѝ поставиха диагноза пернициозна анемия и субдурален хематом. Преди да започнат кръвопреливанията обаче, назначиха допълнителни изследвания за V_{12} . (Тези изследвания измерват нивата на метилмалонова киселина и хомоцистеин, за които отново ще говорим по-късно в книгата.) Резултатите излязоха след няколко дни и бяха значително извън нормите. Ребека преживя спешната мозъчна операция, но хематомът силно се увеличи и поради последвалото увреждане на мозъка тя изпадна във вегетативно състояние, от което никога няма да се възстанови.

Издаването на Ребека в постоянна кома на едва 54 годишна възраст в резултат от хронично недиагностициран дефицит на витамин B_{12} е трагично и неприемливо. Но това е само една от множеството трагедии вследствие на неправилни диагнози. Ребека беше изгубила години живот заради инвалидизиращия дефицит и е почти сигурно, че смъртта на трите ѝ бебета се е дължала на това нарушение, защото намалените ѝ запаси не са могли да ги подхранват по време на бременността и кърменето. Бебетата може да са страдали и от унаследена — лесно откриваема и лечима — форма на дефицит на B_{12} (виж Глава 6). С елементарно изследване за дефицит на B_{12} лекарите са могли да открият проблема, а навременното лечение е цяло да предотврати уврежданията на организма ѝ през годините. Почти без съмнение правилната диагноза би спасила и живота на децата ѝ. Никой обаче не бе назначил такова изследване, защото нито един от лекарите на Ребека не е познавал проблема за дефицита на B_{12} .

Като медици ние непрестанно срещаме случаи като този на Ребека. Повечето пациенти с недиагностициран дефицит на B_{12} не са на прага на смъртта, но някои са, а повечето страдат неимоверно, физически и емоционално от симптоми, които погубват здравето и качеството на живота им.

Как може нещо толкова просто като витаминен дефицит да причини такива страдания? Едно от обясненията е, че лекарите получават учудващо оскъдно и остаряло обучение по отношение на диагностицирането и превенцията на недостига на B_{12} .

Като цяло лекарите са обучени да разпознават само *кръвните* аномалии, свързани с дефицит на B_{12} . По-конкретно, те са свикнали да търсят наличие на *макроцитоза* — големи, незрели червени кръвни телца, класически признак на анемия с дефицит на B_{12} . (Анемията, която причинява силна умора и слабост, е резултат от липсата на достатъчно хемоглобин в еритроцитите — веществото, пренасящо кислорода в организма. Макроцитната, или мегалобластната анемия, при която е налице уголемяване на червените кръвни телца, е резултат от твърде ниски нива на B_{12} или фолиева киселина^[5].) Освен това много лекари, лекуващи пациенти с тежка анемия, назначават

кръвопреливане *преди* изследванията за дефицит на V_{12} . Когато докторите по-късно назначат въпросното изследване, кръвта от здравия донор може да е маскирала вече аномалиите в кръвната картина на пациента или да изкара нормални серумните нива на V_{12} . Лекарите, търсещи само класически отклонения в кръвната картина (макроцитна анемия), могат да изтълкуват погрешно *неврологичните* абнормности, свързани с дефицит на V_{12} , като изтръпване в дланите и ходилата, загуба на памет, депресия, промени в характера, световъртеж, нарушено равновесие и дори изявена деменция. Тези неврологични симптоми често предхождат кръвните аномалии с години, а докато започнат да се появяват нарушения в резултатите от кръвните изследвания, традиционно свързани с дефицита на V_{12} , неврологичните увреждания може да са станали необратими.

Недостигът на V_{12} наподобява симптомите на много други болести, така че лекарят не може да определи дали имате такъв само въз основа на тях.

Много лекари не осъзнават, че високите нива на друг витамин от група В — фолата (фолиевата киселина), може да допринесат за нормални резултати на пълната кръвна картина (ПКК) дори при съществуващ недостиг на V_{12} . Новите държавни изисквания в САЩ от 1998 г. направиха задължително обогатяването на зърнените храни с фолиева киселина, с което увеличиха риска да се пропусне дефицитът на V_{12} поради високите нива на фолиева киселина, които нормализират размерите на еритроцитите. Обогатяването на храните с фолиева киселина е добра идея, тъй като спомага за предотвратяването на спина бифида и други вродени дефекти, но по ирония, същата мярка, предпазваща много бебета, поставя в риск други бебета и възрастни, чиито лекари разчитат единствено на пълната кръвна картина за откриването на дефицит на V_{12} . Нови проучвания показват, че V_{12} е от решаващо значение и за превенцията на спина бифида (виж Глава 6).

Недостигът на V_{12} прилича на много други болести, така че лекарят не може да определи дали имате такъв само въз основа на симптомите ви. Освен това не може да го разбере и от обикновена ПКК или микроскопско броене (изследване за анемия), уголемени еритроцити и абнормни бели кръвни клетки (неутрофили), които се наблюдават при някои изявени случаи на дефицит на V_{12} . *Основният проблем — всъщност най-важният фактор — е, че повечето лекари изобщо не вземат предвид възможността за дефицит на V_{12} , нямат достатъчно познания за това и не назначават необходимите изследвания.*

ВИДОВЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ ЗА ДЕФИЦИТ НА V_{12}

Тест за изследване на серумното ниво на V_{12}

Измерва нивото на витамин V_{12} в кръвния серум. Мненията за нормалните резултати при това изследване са противоречиви (виж по-долу). Ето защо изследването често се използва заедно с други маркери за дефицит на V_{12} (ММК^[6], хомоцистеин и от неотдавна — холотранскобапамин).

Изглежда обаче, че тези маркери показват дефицит на V_{12} най-вече при пациенти със серумен V_{12} в „сивата зона“ (200–450 pg/ml). Смятаме, че прагът на нормата трябва да бъде повишен от 200 pg/ml поне на 450 pg/ml, тъй като дефицитите започват да се проявяват в гръбначномозъчната течност под 550 pg/ml. [10, 11, 12]

Понастоящем смятаме, че нормалните нива на серумен V_{12} следва да бъдат над 550 pg/ml. С оглед на здравето на мозъка и нервната система и превенцията на заболявания при хора в по-напреднала възраст, серумните нива следва да се поддържат около и над 1000 pg/ml.

Често виждаме пациенти с клинични признаци на дефицит на V_{12} , които не се изследват. Други не се лекуват, защото резултатите им попадат в сивата зона. Тази грешка води до отложена диагноза и повишен риск от увреждане.

Нещо повече: едва 20% от общия серумен V_{12} е транскобаламин II — биологично активната форма. Другите два протеина (I и III) се

смятат за неактивни, но се включват в общия серумен V_{12} , с което внушават фалшиво успокоение, че нивата на V_{12} при пациента са добри. Това е още една причина да се повиши долният праг на нормата за серумен V_{12} . (виж по-долу за изследването на холотранскобаламин.)

Тест за метилмалонова киселина (ММК)

Измерва количеството ММК в урината или кръвта. Повишените нива на ММК говорят за дефицит на V_{12} (виж Глава 11). Според д-р Ерик Норман от Norman Clinical Lab, Inc., ММК е 40 пъти по-концентрирана в урината, отколкото в кръвта, затова уринният тест е за предпочитане пред кръвния. *ММК в урината може да помогне за изключването на дефицит на V_{12} , особено при настоящите ниски граници (обикновено под 200 pg/ml) (виж по-горе).*

Анализът на литературата от миналото и днес, както и на хиляди изследвания на пациенти в продължение на повече от десет години обаче ни навежда на мисълта, че няма смисъл да използваме ММК за определяне на дефицит на V_{12} , когато серумният V_{12} ще свърши достатъчно работа в повечето случаи, стига лекарите да използват по-висок долен праг (над 450 pg/ml) в съчетание с клиничен преглед. Често наблюдаваме симптоматични пациенти със серумен V_{12} под прага или в „сивата зона“, но с нормална ММК, които откликват добре на терапия с V_{12} . Опасно би било да не ги лекуваме, позовавайки се на нормалните нива на ММК, или да чакаме ММК да излезе от норма, а серумният V_{12} да падне още повече, което може да доведе до влошено здраве и трайни неврологични увреждания. Нещо повече: серумната ММК също има ограничения и може да даде фалшиви положителни или фалшиви отрицателни резултати. Специфичността на тези изследвания е спорна. [13, 14, 15] Виждали сме симптоматични пациенти, на които е отказано лечение, защото серумният им V_{12} е в „сивата зона“, а уринната ММК, серумната ММК и/или хомоцистеинът им (виж по-долу) са в норма, само за да се върнат месеци по-късно във влошено състояние и изследвания, показващи дефицит. Освен това стойностите на ММК могат да бъдат нормални при пациенти с дефицит на V_{12} , които приемат антибиотици, тъй като последните могат да унищожат чревната флора, необходима за синтеза на пропионова киселина. [16]

Тест за хомоцистеин

Измерва нивото на хомоцистеина в плазмата. Повишеният хомоцистеин може да говори за дефицит на витамин В₁₂, витамин В₆ или фолат. Хомоцистеинът може да се повиши и при някои други състояния (виж Глава 11). Изследването не е необходимо за установяването на дефицит на В₁₂, но е важно допълнение към серумния В₁₂, защото колкото е по-висок хомоцистеинът, толкова по-голям е рискът от сърдечносъдови заболявания (виж Глава 5). Пациентите със съдови заболявания е необходимо постоянно да следят нивата си на хомоцистеин, серумен В₁₂ и еритроцитен фолат, за да знаят дали проблемите им се утежняват от дефицит на витамин В. Както и при ММК, срещали сме много пациенти с дефицит на В₁₂ с нормални нива на хомоцистеин, но с наличие на симптоми и серумен В₁₂ под или близо до 200 pg/ml.

Тест за холотранскобаламин (HoloTC)

Витамин В₁₂ в серума е свързан с два протеина — транскобаламин и хаптокорин. Комплексът транскобаламин — кобаламин се нарича холотранскобаламин, или „активен В₁₂“

Едва 20% от общия серумен В₁₂ е в активната форма, която организмът ни използва, и тестът за холотранскобаламин измерва точно тази част. Той измерва активния В₁₂ (холотранскобаламин), което може да е полезен начин за откриването на недостиг на В₁₂. Тестът съществува от десетки години, но едва наскоро започва да се провежда с диагностична цел. Покритието му зависи от застрахователната компания.

Както и при ММК, този тест най-вероятно ще стане излишен, ако повишим долната граница на нормите за серумен В₁₂ и използваме съвременни клинични прегледи. Екип от учени заключава, че холотранскобаламинът и серумният В₁₂ имат еднаква диагностична точност в скрининга на метаболитен дефицит на В₁₂. Те установяват, че двата теста, използвани съвместно, дават по-добър скрининг от всеки един по отделно. [17] (виж Референтни граници за диагностичните изследвания по-долу.)

Докато четете за изследванията, не забравяйте най-важното — ако просто повишим долната граница на нормата за серумен V_{12} , при повечето хора с този проблем няма да са необходими скъпите и „предполагаемо по-чувствителните“ изследвания като ММК, хомоцистеин и холотранскобаламин.

Забелязва се, че когато пациентът има тежък дефицит на V_{12} , обикновено всички лабораторни изследвания показват едно и също. Серумният V_{12} е нисък, ММК е повишена, повишен е и хомоцистеинът. Когато и трите изследвания показват едно и също, пациентът отдавна е страдал от дефицит на V_{12} , а диагнозата е получена на късен етап (на който често вече са настъпили трайни увреждания). Затова сегашната долна граница за серумен V_{12} следва да бъде повишена и да обясним на клиницистите, че симптоматичните пациенти със серумен V_{12} между 200 и 450 $\mu\text{g/ml}$ почти със сигурност имат дефицит на V_{12} , налагащ лечение. Виждали сме случаи на тежък клиничен дефицит на V_{12} с нормална серумна ММК, много нисък V_{12} и много висок хомоцистеин (нормални бъбречни функции и еритроцитен фолат). *Ние препоръчваме терапия за всички пациенти със симптоми и серумни нива на V_{12} под 450 $\mu\text{g/ml}$, независимо от резултатите за ММК, хомоцистеин и холотранскобаламин. Препоръчваме също така лечение на симптоматични пациенти с нормален серумен V_{12} , но повишена ММК в урина/серум или хомоцистеин, и/или нисък холотранскобаламин.*

Освен това имайте предвид, че когато става дума за дефицит на V_{12} , много лекари са склонни да гледат резултатите от лабораторните изследвания, а не пациента. Опитът ни показва, че много пъти на пациенти със симптоми и серумен V_{12} между 200 и 450 $\mu\text{g/ml}$ се казва, че нямат дефицит на витамин V_{12} . Предвид забележителната безопасност на терапията с V_{12} и смразяващите последствия от пренебрегването на дефицита, винаги е по-добре да се заложи на лечението.

Макар най-важната стъпка за точната диагноза да е повишаването на долната граница на нормата за V_{12} , трябва ясно да подчертаем, че има и случаи, в които са необходими и полезни и

останалите маркери за дефицит на V_{12} (ММК в урина, хомоцистеин, холотранскобаламин). Повече за това ще прочетете в глави 3, 11 и 12.

Изследването на V_{12} в кръвния серум разкрива много случаи на дефицит на V_{12} , но е възможно да имате „нормални“ резултати и въпреки всичко да страдате от дефицит поради възприетите в САЩ и по света норми. Повечето лекари не разбират, че серумен V_{12} в „сивата зона“ (200–450 pg/ml) почти със сигурност означава недостиг и не назначават терапия или допълнителни изследвания (виж карето подолу). Възприетата преди много десетилетия норма почива на хематологични (кръвни), а не на неврологични изменения, с което в значителна степен допринася за закъснялото диагностициране.

Описаният тест за ММК в урина струва на застрахователните компании или пациентите между 150 и 256 долара, което не е скъпо, особено в сравнение с хилядите за компютърна томография, магнитнорезонансна томография и други изследвания, често назначавани от лекарите. Нещо повече: ММК и хомоцистеинът се поемат от застрахователите в Америка, но не всички лекари го знаят. Злощастният резултат е, че много специалисти пропускат тези изследвания въпреки показанията за тях и не лекуват пациенти в „сивата зона“ въпреки симптомите им, с което ги обричат на влошено здраве и несъзнателно ги насочват към неврологични увреждания и неблагоприятни последици в бъдеще.

Референтни стойности за диагностичните изследвания

Обичайни референтни стойности за V_{12} в кръвен серум	
211-911 pg/ml	
Серумен V_{12} :	
180-914 pg/ml	
200-1100 pg/ml	
Примерни референтни стойности за V_{12} в кръвен серум на болница с <i>по-строги</i> изисквания от горните:	
Дефицит:	200 pg/ml
Гранични:	200-270 pg/ml

Нормални:	271-870 pg/ml
-----------	---------------

Както се вижда, някои институции информират лекарите си, че серумен В₁₂ между 200 и 270 pg/ml е проблемен, като използват термина „граничен“ Това подсказва на лекуващия специалист, че В₁₂ при този пациент се нуждае от повишаване.

"Сива зона" за серумния В₁₂:	200–450 pg/ml. (Препоръчваме терапия с В ₁₂ за всички симптоматични пациенти със серумен В ₁₂ под 450 pg/ml).
ММК в урина:	3,8 µg ММК/mg креатинин (3,6 µmol/mmol креатинин)
ММК в серум:	0,04-0,27 µmol/l, или 40–270 nmol/l 0,07-0,40 µmol/l, или 70–400 nmol/l
Хомоцистеин (плазма):	4,0-12,0 µmol/l
Холотранскобаламин (активен В₁₂):	35-101 pmol/l (понастоящем изследването се извършва от Specialty Laboratories в Санта Моника, Калифорния)

По ирония неуместната тревога за цената на изследването за В₁₂ струва на здравната система много повече, отколкото спестява, защото дефицитът на В₁₂ е изключително лесен за откриване и още повече за лечение. Пациентите, лекувани в ранните етапи на заболяването, обикновено показват пълно възстановяване, а дори тежки симптоми като загуба на зрение, мъчителни болки в краката, парализа, наподобяващите МС симптоми, психоза и деменция често намаляват в рамките на месеци и даже седмици. Нещо повече, за разлика от много медицински проблеми, лечението на дефицит на В₁₂ не е никак скъпо. Едногодишната терапия с шест инжекции дневно, последвани от две инжекции месечно, струва 36 долара, ако пациентите или членове на семейството сами поставят инжекциите (които са подобни на

самостоятелно прилаганите от диабетици инсулинови инжекции). Другата възможност — таблетките за смучене с високи дози метил — В₁₂, струват около 48–72 долара годишно в зависимост от производителя. Сравнете това с разходите за лечение на пациент с депресия или деменция, с неустановен дефицит на В₁₂, чиито лекарства възлизат на над 1000 долара годишно, или с грижите за пациент с дефицит на В₁₂ и погрешна диагноза болест на Алцхаймер, МС или изоставане в развитието, които могат да надминат 60000 долара годишно в продължение на десетки години. В човешки измерения, разбира се, цената е много по-голяма. Никой не може да определи колко струва болката на хората, чийто неоткрит дефицит на В₁₂ води до тежки и необратими физически и психични увреждания. Ето само няколко примера:

През 2000 г. 50 годишната Вики Ламбърт от Илинойс получава 3 милиона долара обезщетение при извънсъдебно споразумение с две болници и два лекарски екипа. Тя съди лекарите в двете медицински заведения за трайно инвалидизиране вследствие на неоткрит дефицит на В₁₂. Страда от хронична болезнена невропатия, използва специални патерици и има необратим когнитивен дефицит. Не може повече да работи като медицинска сестра и се е наложило да се премести в едноетажно жилище, понеже не е в състояние да се качва и слиза по стълби.

„Който не е бил на мое място, не може да си го представи — споделя Ламбърт пред репортер. — Помня как лежах в леглото, убедена, че смъртта е за предпочитане — толкова бях болна“. [18]

В друг подобен случай от 1999 г. на 64 годишна жена от Джорджия са присъдени 3,1 милиона долара заради недиагностициран дефицит на В₁₂. Днес тя се придвижва с инвалидна количка поради трайно неврологично увреждане вследствие на неправата преценка на състоянието ѝ. [19]

През декември 2007 г. „Торонто Сън“ разказа историята на 12 годишно момче на име Дж.Дж., страдащо от тежко неврологично увреждане вследствие на неустановен недостиг на витамин В₁₂. Дж.Дж. постъпва и бива изписван от Детската болница многократно в продължение на осем месеца, през които бавно губи способността си да ходи, пише и рисува. Неврологичният му статус

дотогава се влошава, че има нужда от инвалидна количка, но никой от лекарите му не може да каже защо. След това развива жълтеница и педиатърът започва да се безпокои, че органите му отказват.

„Гледах как синът ми умира пред очите ми и никой нищо не прави — разказва майка му. — По-късно дочух лекарите да казват, че когато те го завели, е бил на прага на смъртта. Той изненада всички и влезе в учебниците по история на медицината, защото никой не е бил толкова зле като него.“

Дж.Дж. нямал никакво странно или рядко нарушение — просто дефицит на витамин B_{12} . Но нито един от лекарите му не го разпознал въпреки класическите симптоми [20] (Повече за Дж.Дж. в Глава 6).

„American Journal of Emergency Medicine“ (2007) съобщава за два случая на тежък дефицит на B_{12} в Мадисън, Уисконсин. И двамата пациенти са диагностицирани не от личните си лекари и невролози, а в спешно отделение. И двамата имали отдавнашни, прогресиращи симптоми и били подложени на „обширни амбулаторни процедури без диагноза“. Предишните им лекари и специалисти нито веднъж не предположили, че причината за упоритото им неврологично влошаване може да е дефицит на витамин B_{12} . Диагнозата излиза наяве, едва когато в спешното отделение установяват аномалии в кръвната картина. Въпросните изменения (тежка анемия и макроцитоза) са много късни признаци за дефицит на B_{12} .

Първата жена е 50 годишна и постъпва в спешното отделение с оплаквания от прогресираща слабост и усилващо се изтръпване на ръцете, ходилата и краката. Нивото на B_{12} в кръвния ѝ серум се оказва критично ниско — 12 pg/ml, въпреки че приема мултивитами. При контролен преглед след седмица се установява леко подобрение в неврологичните ѝ признаци и симптоми.

Втората жена е на 24 години и постъпва в спешното отделение с оплаквания за засилваща се слабост. Анамнезата разкрива шестмесечно влошаване, завършващо с използване на проходилка в продължение на три месеца, след което се налага да ползва инвалидна количка, тъй като е твърде нестабилна дори за

проходилката. Лабораторните изследвания изобщо не откриват серумен V_{12} , а заради тежката анемия се налагат четири кръвопреливания. Макроцитоза обаче не се наблюдава. Два месеца след началото на терапията с V_{12} сетивните ѝ аномалии се подобряват, но двигателните дефицити не се променят и тя продължава да използва количката.

Списанието разказва, че преди постъпването ѝ в спешно отделение лекуващите я лекари са назначили множество изследвания, включително магнитнорезонансна томография на мозъка и гръбначния ѝ стълб и дори електромиограма. Те обаче нито са взели предвид, нито са изследвали евентуален дефицит на витамин V_{12} , въпреки очевидните и многобройни признаци и симптоми. В резултат на това тази млада жена ще е инвалидизирана до живот, а лекарите ѝ може да платят скъпо обезщетение. [21]

КАК ДЕФИЦИТЪТ НА V_{12} АТАКУВА ОРГАНИЗМА

Както можете да предположите от описаните в началото на главата случаи, няма начин да се нарисува проста картина на проявленията на дефицит на V_{12} .^[7] Освен това, тъй като дефицита на V_{12} е прогресивен, понякога са нужни години за изявата на симптомите. По-долу ще намерите списък на възможните признаци и симптоми, произтичащи от недостига на V_{12} .

Забележка: Ако имате някой от тези симптоми, това не означава, че непременно страдате от дефицит на V_{12} , понеже те могат да имат различни причини, но със сигурност означава, че лекарят ви следва да назначи изследвания, за да изключи тази възможност.

Психични изменения

- раздразнителност
- апатия
- сънливост
- подозрителност (параноя)
- промени в характера
- депресия (вкл. следродилна)

- загуба на памет
- деменция и влошаване на интелектуалните способности
- халюцинации
- склонност към насилие
- изоставане в развитието и/или аутистично поведение при децата

Неврологични признаци и симптоми

- абнормна сензитивност (болки, изтръпване и/или схващане на ръцете, краката, торса и др.)
- понижена чувствителност на допир, болка и/или температура
- загуба на чувството за местоположение на тялото
- слабост (в ръцете, краката, торса и др.)
- непохватност (сковани или тромави движения)
- тремор
- симптоми, имитиращи болестта на Паркинсон или множествена склероза
- спастични мускули
- инконтиненция (на урина и/или изпражнения)
- парализа
- промени в зрението (намаляване или загуба)
- увреждане на зрителния нерв (зрителен неврит, възпаление или атрофия на зрителния нерв)

Съдови проблеми

- транзиторни исхемични атаки (микроинсулти)
- церебрални съдови инциденти (инсулт)
- коронарна болест на сърцето
- миокарден инфаркт
- застойна сърдечна недостатъчност
- палпитации
- ортостатична хипотензия (ниско кръвно налягане в изправено положение, което може да доведе до припадъци и падания)
- дълбока венозна тромбоза (запушване на вена в крака или ръката)

- белодробна тромбоемболия (тромб в белия дроб)

Други признаци и симптоми

- недостиг на въздух
- обща слабост
- хронична умора
- загуба на апетит/загуба на тегло или анорексия
- епигастриална болка (лошо храносмилане, усещане за препълване или подуване след консумация на малки или нормални порции)
- стомашно-чревни проблеми (диария, констипация)
- остеопороза
- повишена податливост на инфекции
- изоставане в развитието при новородени и бебета
- тинитус (шум или бучене в ушите)
- витилиго (бели петна по кожата) или обратното, хиперпигментация на кожата
- преждевременно посивяване на косата.

СИСТЕМИ, ЗАСЕГНАТИ ОТ ДЕФИЦИТА НА ВИТАМИН В₁₂

Неврология

Схващане, изтръпване и/или парене в ръцете, краката или тялото, проблеми с равновесието, трудности при придвижване, падане, слабост, тремор, парализа, объркване, склонност към забравяне, деменция, депресия, психични заболявания, психоза, инконтиненция, импотентност, главоболие, загуба на зрението.

Хематология (кръвотворна система)

Умора, слабост, анемия, задух, уголемен далак или черен дроб, уголемени еритроцити (макроцити), хиперсегментирани неутрофили, овалоцити.

Имунология

Трудно заздравяващи рани, повишена податливост към инфекции, повишен риск от рак, затруднено изработване на антитела след ваксинация.

Съдова система

Коронарна болест на сърцето, инфаркт на миокарда, белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза на крайниците, микроинсулт, инсулт.

Храносмилателна система

Лошо храносмилане, коремни болки, констипация, диария, гастроезофагеален рефлукс, гастрит, загуба на тегло (при някои).

Мускулно-скелетна система

Фрактури, остеопороза, потисната активност на остеобластите (клетките, изграждащи нова костна маса).

Пикочно-полова система

Аномалии в цитонамазките, уринна инконтиненция, импотентност, безплодие.

Много хора се удивяват, че един-единствен медицински проблем — дефицитът на B_{12} — може да причини толкова разнообразни симптоми. Причината обаче е проста: B_{12} има много лица и играе ключови роли за здравето на нервите, мозъка, кръвта, имунната система, формирането на ДНК (молекулната матрица за изграждане на веществата, които образуват и поддържат организма). Така на практика липсата на B_{12} може да наруши функциите на почти всяка част от тялото.

Дефицитът на B_{12} може да наруши функциите на почти всяка част от тялото ви.

По-конкретно, недостигът на B_{12} често поражавя нервната система, като уврежда мекото мастно вещество, наречено *миелин*, обгръщащо и защитаващо нервните влакна. Това увреждане (*демиелинизация*), което може да се сравни с разнищване на обвивката на електрически проводник, може да ви тласне към загадъчни и стряскащи неврологични проблеми — от схващане, изтръпване или болки в ръцете и краката до загуба на равновесие, загуба на зрение, импотентност или инконтиненция. Тъй като психичното състояние се управлява от мозъка и нервната система, демиелинизацията, причинена от дефицит на B_{12} , може да доведе и до загуба на паметта, неясно мислене, промени в характера, депресия и дори психоза или

деменция. При децата увреждането може да е още по-тежко, защото техният мозък продължава да се формира и изисква достатъчно количество V_{12} , за да се развива нормално.

Ако дефицитът на V_{12} продължи, имунната система също става негова жертва, защото не е в състояние да произвежда бели кръвни клетки, които да се борят с болестите. Така ставате лесна плячка на вирусните и бактериалните инфекции. Стомашно-чревната система също страда, защото тялото не произвежда достатъчно клетки, с които ефективно да замести чревната лигавица, поради което са възможни диария, гадене или сериозна загуба на апетита. И накрая, с нарастване на дефицита на V_{12} , е много вероятно да чувствате слабост и изтощение поради възникващата анемия, когато организмът не е в състояние да произвежда достатъчно здрави кръвни клетки, които да пренасят кислород до всички клетки в тялото.

Успоредно с това дефицитът на V_{12} води до нарушаване на важния метаболитен път за детоксикация на потенциално опасната аминокиселина хомоцистеин. Натрупващият се в кръвта хомоцистеин драстично повишава риска от коронарна болест на сърцето, инсулт и тромбози. При бременност високият хомоцистеин увеличава предразположението към прееклампсия — потенциално фатално усложнение.

При жените кръвните аномалии в резултат от дефицита на V_{12} могат да засегнат лигавицата и шийката на матката и да доведат до цервикална дисплазия (анормални клетки в маточната шийка), които погрешно да бъдат взети за предракови. Недостигът на V_{12} обаче не само наподобява предупредителните знаци на рака, а действително увеличава риска от определени злокачествени заболявания както при мъжете, така и при жените. Пернициозната анемия — класическа форма на дефицит на V_{12} — е значителен рисков фактор за рак на стомаха, а все повече данни говорят и за връзка между ниските нива на V_{12} и рака на гърдата.

ЛОШАТА НОВИНА... И ДОБРАТА

Дотук ви казахме много плашещи неща. Милиони хора в Америка и по целия свят страдат от неустановен дефицит на V_{12} и вие

може да сте един от тях. Ако е така, тази болестта е възможно да атакува мозъка, нервната, сърдечносъдовата и имунната ви система, подлагайки ви на всякакви рискове от деменция като при Алцхаймер до сърдечни заболявания и рак. Не сте в безопасност, дори да ходите на редовни профилактични прегледи, защото лекарят ви може да пропусне вярната диагноза, докато не е станало твърде късно. А ако сте жена и не откриете навреме дефицита си на V_{12} , дори децата ви могат да получат трайно увреждане на тялото и мозъка.

Това е лошата новина. Добрата е, че ако бъде уловен навреме, дефицитът на V_{12} е едно от най-лесно лечимите нарушения, които светът познава. Много хора, страдали някога от дефицит на V_{12} , казват, че тази диагноза е била най-хубавото нещо, което им се е случило, защото се е оказало, че „нелечимите“ симптоми на невропатия, слабост, безплодие, множествена склероза, депресия и други проблеми, които са ги измъчвали, всъщност са напълно лечими. В книгата ще споделим историите на много хора, проходили, след като са били приковани към легло... хора, избавили се от мъчителни болки в краката и гърба... хора, излекувани от загуба на паметта, депресия, шизофренични симптоми и дори деменция... хора, които вече не се нуждаят от кръвопреливания заради загадъчна анемия... хора, заченали здрави бебета след терапия с V_{12} ... и дори деца със забавено развитие или аутизъм, отбелязали чудотворен напредък след откриването и коригирането на нивото им на V_{12} . Всички тези хора са преживели драматично подобрене след най-простото и безопасно лечение — няколко инжекции (или в някои случаи, хапчета) с мегадоза от витамин V_{12} .

Добрата новина е, че ако се улови навреме, дефицитът на V_{12} е едно от най-лесно лечимите нарушения, които светът познава.

КОГА Е НАЙ-ГОЛЯМ РИСКЪТ ОТ ДЕФИЦИТ НА V_{12} ?

Всеки и на всяка възраст може да получи дефицит на V_{12} .

Затога, ако развиете някой от описаните в тази глава симптоми, трябва незабавно да се изследвате. Има обаче определени групи с повишен риск:

- хора на вегетарианска, веганска или макробиотична диета;
- лица над 60 годишна възраст;
- хора, претърпели каквато и да било стомашна и/или чревна операция, включително бариатрична операция за намаляване на теглото (стомашен байпас);
- лица, използващи редовно инхибитори на протонната помпа, H₂ блокери, антиациди, метформин и други лекарства за диабет, както и други медикаменти, които могат да повлияят на усвояването на В₁₂;
- хора, подложени на операции или стоматологични процедури с райски газ, или лица, които злоупотребяват с него като наркотик;
- хора с анамнеза за хранителни разстройства (анорексия или булимия);
- хора с анамнеза за алкохолизъм;
- лица с фамилна анамнеза за пернициозна анемия;
- хора с диагностицирана анемия (вкл. желязо дефицитна, сърповидно-клетъчна и таласемия);
- страдащите от болестта на Крон, от синдром на раздразненото дебело черво, глутенова ентеропатия (цъолиакия) и други заболявания, свързани с малабсорбция на хранителни вещества;
- хора с автоимунни нарушения (най-вече смущения на функцията на щитовидната жлеза като тиреоидит на Хашимото и болест на Грейвс), диабет тип 1, витилиго, лупус, болест на Адисън, язвен колит, безплодие, придобита агамаглобулинемия или фамилна анамнеза за някое от тези заболявания;
- жени с анамнеза за безплодие или множество спонтанни аборти;
- бебета, родени и/или кърмени от жени със симптоми или риск от дефицит на В₁₂.

* * *

Тези истории са силен контрапункт на ужасяващите случаи на пациентите, пострадали от опустошителни увреждания, дълги години на влошено здраве или страховити заболявания, натоварени плюс това с огромни медицински разходи, поради липсата или закъснението на диагноза за дефицит на V_{12} .

Искаме от самото начало на книгата да е свършено ясно, че V_{12} не е вълшебно хапче. Очертаните по-горе симптоми могат да имат различни причини и дефицитът на V_{12} е само една от тях. Но пациентите и лекарите трябва да знаят, че дефицитът на V_{12} действително често причинява тези симптоми, и лекарите, които не го изключват или лекуват, може би обричат пациентите си на ненужна инвалидизация и дори смърт. И обратното, малкото време и пари, нужни за откриването на V_{12} , са наистина символична инвестиция, която обаче може да се окаже най-важната в живота ви, независимо дали сте лекар или пациент.

Терапията с V_{12} може би е една от най-безопасните на света.

Забележка: терапията с V_{12} е може би една от най-безопасните на света. Съществува обаче малка група от хора с рядкото заболяване наследствена оптична невропатия на Лебер, които никога не бива да приемат цианокобаламин — една от формите на V_{12} . Информация за безопасното лечение на тези пациенти ще намерите в Глава 11.

ГЛАВА 1 — БЕЛЕЖКИ

1. Изследването е цитирано в: „ V_{12} deficiency may be more widespread than thought“, Judy McBride, Agricultural Research Service website, U.S. Department of Agriculture, Aug. 2, 2000. <http://www.ars.usda.gov/is/pr/2000/000802.html>

2. Shahar, A., Feiglin, L., Shahar, D.R., Levy, S., Seligsohn U. High prevalence and impact of subnormal serum vitamin V_{12} levels in Israeli

ciders admitted to geriatric hospital. *Journal of Nutrition, Health and Aging* (2001) 5:124-7.

3. Crane, M.G., Register, U.D., Lukens, R.H., Gregory, R. — Cobalamin (CBL). Studies on two total vegetarian (vegan) families. *Vegetarian Nutrition: An International Journal* 1998, 2(3):87-92.

4. Bissoli, L., Di Francesco, V., Ballarin, A., Mandragona, R., Trespidi, R., Brocco, G., Caruso, B., Bosello, O., Zamboni, M. Effect of vegetarian diet on homocysteine levels. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2002, 46(2):73-9.

5. <http://www.cdcgov.ncbddd.B12/mtro.html>

6. Stabler, S.P. Screening the older population for cobalamin (vitamin B₁₂) deficient *J Am Geriatr Soc.* Nov. 1995, 43(11):1290-1297.

7. Pennypacker, L.C., Allen, R.H., Kelly, J.P. et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc.* Dec. 1992, 40(12):1197-1204.

8. Dharmajaran, T.S., Adiga, G.U., Norkus, E.P. Vitamin B₁₂ deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics* 2003; 58:30-8.

9. Dietary Supplement Fact Sheet: vitamin B₁₂. http://ods.nih.gov/factsheets/vitamin_B12

10. Van Tiggelen, C.J.M., et al. Assessment of vitamin B₁₂ status in CSF. *American Journal of Psychiatry* 141, 1:136-7, 1984.

11. Mitsuyama, Y., Kogoh, H. Serum and cerebrospinal fluid vitamin B₁₂ levels in demented patients with CH3-B₁₂ treatment-preliminary study. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology* 42, 1:65-71, 1988.

12. Van Tiggelen, C.J.M., Peperkamp, J.P.C., TerToolen, J.F.W. Vitamin B₁₂ levels of cerebrospinal fluid in patients with organic mental disorder *Journal of Orthomolecular Psychiatry* 12:305-11, 1983.

13. Solomon, L.R. Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing. *Blood* 2005, 105:978-985.

14. Green, R. Unreliability of current assays to detect cobalamin deficiency: „nothing gold can stay“. *Blood* 2005, 105:910-911.

15. Solomon, L.R. Disorders of cobalamin (Vitamin B₁₂) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood* 2007, 21:112-130.

16. Ibid.

17. Miller, J.W., et al. Measurement of total vitamin B₁₂ and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B₁₂ deficiency. *Clinical Chemistry* 2006, 52:2; 278–285.

18. Ordower, G. „Batavia woman makes appeal to Bush“ *Daily Herald* Jan. 6, 2005.

19. www.emarcusdavis.com/practice/practice_hmom.html

20. *Toronto Sun*, Dec. 17, 2007. Boy paralyzed by „forgotten disease“
By Michele Mandel.
http://www.torontosun.com/News/Columnist/Mandel_Michele/2007/12/17/pf-4728358

21. Svenson, J. Case Report: Neurologic disease and vitamin B₁₂ deficiency. *American Journal of Emergency Medicine* 2007, 25, 987.e3-987.e4.

[1] Бери-бери (от синхалски — „не мога, не мога“) — авитаминоза на В₁ (тиамин), водеща до полиневрит. — Бел.ред. ↑

[2] Както ще видите по-късно, някои растения, за които се твърди, че са богати на В₁₂, като например спирулината и темпеха, в действителност съдържат псевдо В₁₂, който блокира приема на истинския витамин и го деактивира. ↑

[3] Повечето хора, категоризирани като болни от пернициозна анемия в онези времена, може да са страдали от други, по-разпространени форми на дефицит на В₁₂. ↑

[4] Фрида Робишелт-Робингс заедно с Уипъл открива, че диетата, съдържаща големи количества черен дроб, лекува анемия при кучетата. Въпреки че двамата са съавтори на много статии, само Уипъл получава Нобеловата награда за съвместната им работа. ↑

[5] Фолиева киселина и фолат често се използват взаимозаменяемо, въпреки че има разлики между двата термина, фолатите са вещества от групата на витамин В (производни на тетраhydrofolat), съдържащи се в суровата храна, като зеленолистни и зелени зеленчуци, докато фолиевата киселина е синтетична форма, напълно окислена, част от хранителни добавки и суплементи, добавка към храни и не се съдържа естествено в храните. В случая се касае по-скоро за фолат. — Бел.ред. ↑

[6] ММК — метилмалонова киселина, изследването ѝ може да помогне за откриване на дефицита на V_{12} — Бел.ред. ↑

[7] Когато дефицитът на V_{12} атакува тялото, проявленията са многообразни в зависимост както от възрастта и генетичната предразположеност на жертвата, така и от продължителността и тежестта на дефицита. ↑

ГЛАВА 2

СТАРОСТ... ИЛИ ДЕФИЦИТ НА В₁₂?

Липсата на знания относно дефицита на В₁₂ е смайваща, особено като се има предвид броят на засегнатите индивиди в напреднала възраст, а със застаряването на обществото той все повече ще се увеличава.

д-р Робърт Шмит
член на управителния съвет на Американското
дружество за напреднала възраст [1]

Емили постъпи в спешното отделение по време на моята смяна, посинена и уплашена след сериозно падане. Рентгенът показва фрактура на дясната ръка, но дребничката, крехка осемдесет и девет годишна жена имаше и други проблеми. Изглеждаше объркана, говореше несвързано, не можеше да ми каже кой ден сме или колко е часът. Ходеше бавно и несигурно, широко разкрачена, сякаш не знаеше къде са и краката. Изглеждаше слаба, бледа и недохранена и се налагаше да носи памперси за възрастни, защото се подмокряше.

Емили дойде при нас с диагноза деменция. За неин късмет лекарят на смяна назначи изследване на серумния В₁₂ резултатът беше 156 pg/ml, което говореше за дефицит. Ниските нива на В₁₂ можеха да обяснят всичките ѝ симптоми — падането, объркването, загубата на паметта, нарушенията в походката, бледността и инконтиненцията — но никой от предишните лекари не се бе сетил да ги провери. Просто мислеха, че е стара и има Алцхаймер.

Да бъдеш стар, не е лесно. Още по-трудно е да бъдеш стар пациент. Причината е, че и медицинското съсловие, също като

обществото като цяло, е склонно да гледа на възрастните стереотипно. Те са несигурни. Забравят. Често падат. Имат всякакви болки и неразположения. Сенилни са.

В действителност обаче тези проблеми не са нито „нормални“, нито „типични“. Когато ги наблюдаваме у пациент на двадесет, тридесет или четиридесет години, обикновено търсим причина, докато не я открием. Но когато седемдесетгодишен човек се оплаква от забравяне, потиснатост или инконтиненция, лекарите често си мислят: „Може да се очаква на тази възраст“. В резултат на това огромен брой хора в напреднала възраст страдат ненужно от недиагностицирани и нелекувани проблеми — чести падания, затруднено ходене, проблеми с паметта, депресия, парализиращи болки — просто защото не търсим причините за тях.

Ако все пак обърнем внимание на тези проблеми, ги отдаваме просто на вече съществуващо медицинско състояние. Обвиняваме диабета или артритата за болките в краката, отслабеното зрение и забавените рефлексии — за честите падания. Смятаме, че депресията е нормална реакция след загубата на любимия човек или приятелите, както и че влошаването на паметта е обичайно при остаряването. Но когато нехайно определяме страданието на възрастните пациенти като „нормално“, ние обричаме много от тях на старчески дом или даже смърт, при положение, че проблемите им са напълно лечими. А един от често срещаните проблеми при хората над 60 години е дефицитът на витамин В₁₂.

Възрастните хора са високорискова група за тежък дефицит на В₁₂ по няколко причини. Едната е, че 30% от тях развиват т.нар. *атрофичен гастрит* — възпаление и загуба на стомашната лигавица. Това значително намалява нивата на стомашните киселини, които са необходими за отделянето на В₁₂ от животинските протеини, така че да може да бъде усвоен от организма.

Лекарите често лекуват стомашните неразположения и лошото храносмилане на възрастните пациенти с медикаменти като Prevacid, Prilosec, Zantac, Pepcid, Aciphex, Nexium и Protonix, а самите пациенти си купуват допълнително антиацидни препарати без рецепта. За жалост, всички тези лекарства още повече понижават стомашните киселини и водят до допълнителен спад на нивото на В₁₂.

Възрастните хора са високорискова група за тежък дефицит на В₁₂

Освен това, голяма част от възрастните хора се хранят лошо, а тези, които живеят с ограничени средства, пропускат хранителните добавки и месото (основния хранителен източник на В₁₂). По-възрастните често губят интерес към храната, особено ако живеят сами и се налага лично да си готвят или пък нямат апетит заради лошо храносмилане и ранички в устата. Мнозина имат проблеми с дъвченето заради лоши зъби или неподходящи протези, което отново ги кара да избягват месото. Голям процент от хората в напреднала възраст са претърпели стомашни или чревни операции, или лъчетерапия за рак на коремни и тазови органи, което също значително увеличава риска от опасно ниски нива на В₁₂.

Някои възрастни хора в действителност страдат не от старчески проблеми с извличането и усвояването на В₁₂, а от реална пернициозна анемия (повече за това автоимунно заболяване в Глава 1), недиагностицирана от години. Един от случаите, на които станахме свидетели, беше на седемдесетгодишна жена с толкова напреднали симптоми, че беше настанена в хоспис. Лекарите дълги години бяха диагностицирали погрешно двигателните проблеми, докато накрая не ги бяха отдали на множествена склероза — на седемдесет и две годишна възраст.

Когато възрастните започнат да проявяват симптоми на дефицит на В₁₂, лекарите често ги замаскират с медикаменти — Detrol за инконтиненцията, Aricept или Namenda за Алцхаймер — подобни състояния, Haldol или Risperdal за психотично поведение, Prozac, Zoloft, Effexor или Serzone за депресия, Paxil, Xanax или Ativan за тревожност, без изобщо да определят причината за тези проблеми. Пациентите могат да се почувстват по-добре, но за кратко, защото дефицитът продължава да разяжда мозъка, нервната и сърдечносъдовата им система.

По ирония, в името на стойностната ефективност (една от причините за неназначаването на изследване за В₁₂) лекарите често предписват скъпи лекарства за лечението на симптоми, които биха

могли да произтичат от дефицит на V_{12} и да бъдат елиминирани с таблетки за смучене с високи дози V_{12} (2000 mcg) или инжекции, струващи около 36 долара годишно. Сравнете сумата с над 1200 долара годишно за Namenda, който често се предписва на пациенти с деменция поради неоткрит недостиг на V_{12} , или с над 2000 долара за Neurontin, използван за лечение на изтръпване и болки в краката, които също могат да бъдат причинени от намалели запаси от V_{12} . Тези медикаменти са „скъпи на триците, е в брашното“ и по друга причина — те често водят до прогресиране на недиагностицираните и нелекувани симптоми до степен, в която пациентите започват да се нуждаят от скъпи болнични или домашни медицински грижи.

Между 15 и 40% от хората над 60 ГОДИНИ страдат от НИСКИ серумни нива на V_{12}

ПРОБЛЕМ С ЕПИДЕМИЧНИ РАЗМЕРИ

Колко възрастни хора трябва да страдат или умрат заради щетите, нанесени от дефицит на V_{12} върху ума, сърцето, кръвоносните съдове, нервната и имунната им система? Данните, с които разполагаме, сочат, че има милиони такива — достатъчно, за да се отразят сериозно на разходите за медицинско обслужване в Съединените щати и да докоснат по един или друг начин почти всяко семейство. Както отбелязахме по-горе, между 15 и 40% от хората над 60 години страдат от ниски серумни нива на V_{12} . Това означава, че поне един на всеки седем души над 60 години — а може би дори четирима на всеки десет — са в риск от нервни, мозъчни, сърдечни и кръвни увреждания, причинени от този *скрит* дефицит.

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ МЕДИКАМЕНТИ, УВЕЛИЧАВАЩИ РИСКА ОТ ДЕФИЦИТ НА V_{12} ПРИ ХОРА В НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ

Посочените по-долу лекарства влияят негативно на усвояването на V_{12} по различни начини. Пациентите, които ги приемат редовно или в комбинация, са в повишен риск от развиване на недостиг на V_{12} .

Медикамент	Причина за назначението
Инхибитори на протонната помпа: Prevacid, Prilosec, Protonix, Nexium, Aciphex, Omeprazole	Киселини/гастрит
	ГЕР (гастроезофагеален рефлукс)
	Язва
	Кървене от горния храносмилателен тракт
	Инфекция с <i>Helicobacter pylori</i>
H2 блокери: Zantac, Tagamet, Axid, Pepci	Киселини/гастрит
	ГЕР (гастроезофагеален рефлукс)
	Язва
	Кървене от горния храносмилателен тракт
Антиациди: Alternagel, Maalox, MOM, Mylanta, Ropan, Turns	Киселини/гастрит
	Киселинен рефлукс
	Пептична язва
	ГЕР (гастроезофагеален рефлукс)
	Хиатална херния
Бигваниди: Metformin, Glucophage, Riomet, Fortamet, Glumetza, Obimet, Dianben, Diabex, Diaformin, Glucovance	Диабет
K-Lor, K-Lyte, Klotrix, K-Dur, Micro-K, Slow — К, калиев хлорид	Недостиг на калий — често се предписват на пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, цироза на черния дроб, както и при

	пациенти, приемащи диуретици (за отводняване) като Lasix, Bumex и хидрохлоротиазид
Colchicine	Подагра
Questran	Повишен холестерол
Neomycin	Инфекции
Парааминосалицилова киселина	Туберкулоза

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ МЕДИКАМЕНТИ, КОИТО МОГАТ ДА БЪДАТ ПОГРЕШНО ПРЕДПИСАНИ ПРИ СИМПТОМИ НА ДЕФИЦИТ НА В₁₂

Лекарите, които назначават посочените по-долу лекарства на пациенти със симптоми на дефицит на В₁₂, без да открият действителната причина, съдействат за прогресирането на недостига до нелечими и дори животозастрашаващи стадии.

Медикамент	Причина за назначението
Celexa, Effexor, Elavil, Nardil, Pamelor, Paxil, Prozac, Serzone, Sinequon, Tofranil, Wellbutrin, Zoloft	Депресия
Ativan, Klonopin, Librium, Paxil, Serax, Tranxene, Valium, Xanax	Тревожност и паническо разстройство
Viagra, Cialis, Levitra	Еректилна дисфункция
Aricept, Cognex, Namenda, Exelon, Reminyl	Деменция
Antivert	Световъртеж, нарушено равновесие, вертиго
Detrol, Ditropan, Levid	Инконтиненция
Compazine, Geodon, Haldol, Navane, Risperdal, Stelazine, Tegretol, Thorazine	Психоза

Ambien, Dalmane, Halcion. Restoril	Безсъние
Cylert, Ritalin	Умора
Diamox, Inderal. Mysoline, Symmetrel	Тремори
Elavil, Neurontin. Tegretol	Схващане и изтръпване
Фолиева киселина, Folvite, Apo-Folic (често се предписват на алкохолици и пациенти с лошо хранене, както и за намаляване на риска от рак на дебелото черво или за лечение на висок хомоцистеин)	Кръвни аномалии (уголемени еритроцити)

През 1996 г. хематологът д-р Ралф Кармел изчислява, че в Съединените щати, над 800000 души над 60 годишна възраст страдат от недиагностицирана и нелекувана пернициозна анемия. [2] Това е само върхът на айсберга, когато говорим за дефицит на V_{12} , защото броят на възрастните пациенти с подобен недостиг в резултат на неправилно хранене или проблеми с усвояването вероятно е много по-голям от този на пациентите с пернициозна анемия.

При това новите случаи на дефицит на V_{12} се увеличават ежегодно успоредно с нарастването на възрастното население. През 1993 г. д-р Ерик Норман използва изследването на ММК в урина за повторна оценка на 299 души над 65 години, живеещи самостоятелно индивиди, чиито нива на V_{12} приблизително година по-рано са били в норма. Изводът според д-р Норман е, че „при 30 млн. граждани в напреднала възраст в САЩ е възможно да имаме 600000 нови случая годишно“. [3] Заключениета му ясно показват, че е необходим ежегоден скрининг на възрастните хора за V_{12} .

Въпреки това съвсем малък процент възрастни пациенти биват изследвани за серумен V_{12} и почти на никого не се прави тест за ММК в урината, който понякога помага за откриването на недостига. Друг проблем е, че повечето възрастни хора с дефицит на V_{12} не получават лечение, защото лекарите обикновено не лекуват симптоматични пациенти в сивата зона (серумен V_{12} между 200 и 450 $\mu\text{g/ml}$, виж Глави 1 и 11). Вследствие на това мнозина биват приковани към инвалидната

количка или леглото, развиват необратима деменция или страдат от предотвратими инсулти и сърдечни заболявания.

Защо тази очевидна диагноза толкова често се пропуска при по-възрастните пациенти? За това има множество причини, включително недостиг на време, стереотипи и финансови съображения. Ето оправданията, които най-често чуваме от колегите си:

1. „Те просто са стари“. Както вече отбелязахме, твърде много медицински специалисти отъждествяват напредналата възраст с грохване и немощ. Поради това те не отделят достатъчно време и усилия да определят дали болките в краката, затрудненото ходене, паданията, объркването, загубата на памет, невропатията и други симптоми на възрастните хора са „просто от старост“ или произтичат от лечим недостиг на V_{12} .

2. „Не можем да правим скрининг за всичко“. Лекарите, изричащи това, не са запознати с високата честота на дефицит на V_{12} при по-възрастните пациенти в сравнение с тази на другите проблеми, за които рутинно се прави скрининг. В една болница, която анализирахме например, лабораторните услуги са използвани от 316 хиляди пациенти през 1999 г., но само 121 са изследвани за V_{12} . Иначе казано, лекарите са назначили изследване на V_{12} само на 1 от всеки 2 612 пациенти (0,04%) в лабораторията на болницата. В същото време, както отбелязахме, минимум 15% от хората над 60 години (а може би дори 40%) имат поднормени или гранични стойности на V_{12} . (От друга страна, същата болница е назначавала над 600 изследвания на серумен калций седмично, въпреки че едва 10% от пациентите са показали абнормни стойности.)

3. „Това не е моя работа“. Възрастните хора често посещават както личния си лекар, така и множество специалисти, които често приемат за дадено, че някой друг техен колега ще провери пациента за дефицит на V_{12} . Лекарят от спешното отделение смята, че това е работа на личния лекар. Личният лекар пък е на мнение, че е задължение на кардиолога, гастроентеролога, ендокринолога, хирурга или невролога. Много често резултатът е, че никой не го прави.

4. „Последният лекар сигурно го е проверил“. В системата на здравните грижи възрастните пациенти често биват прехвърляни от

лекар на лекар. Всеки следващ може би приема, обикновено неправилно, че предишният колега е проверил нивата на V_{12} .

5. „Пълната кръвна картина (ПКК) е достатъчна“. Както вече обяснихме в Глава 1, ПКК *не е* достатъчна. Много пациенти имат неврологични признаци и симптоми, много преди да се появят изменения в кръвната картина. Нещо повече: когато пациентът страда от анемия, лекарите често не мислят за вероятността от дефицит на V_{12} , а само за желязо дефицитна анемия. При наличие на макроцитоза често я пренебрегват. Ако серумният V_{12} е над 200 pg/ml или е близо до границата, повечето лекари са на мнение, че са изключили дефицит на V_{12} .

Докъде се разпростира невежеството относно изследването и лечението на дефицита на V_{12} ? Както отбелязахме по-рано, един от полезните тестове е този за ММК в урина. В споменатото по-горе проучване, което проведохме в болница, лекуваща хиляди пациенти в напреднала възраст и с общ брой на пациентите от всички възрасти 316000, разполагащи със собствена клинична лаборатория, през 1999 г. лекарите са назначили тестове за серумна ММК за изключване на дефицит на V_{12} само 29 пъти за цяла година. Тоест само един на 10 897 пациенти, или 0,01% от всички пациенти, са били изследвани допълнително за потвърждаване или отхвърляне на дефицит на V_{12} през годината. *Не е направен нито един тест за ММК в урина.*

6. *Вече имам логично обяснение на симптомите.* Възрастните пациенти често имат едно или повече заболявания и новите симптоми лесно могат да бъдат отдадени на тях.

Неотдавна разговарях с някога активен мъж, който преди време, на 68 години, започнал да страда от изтръпване и безчувственост в краката и стъпалата. Сега той трудно ходи дори до магазина, а когато шофира е опасен, защото не усеща краката си. В продължение на 10 години всички лекари, с които се консултирал, приемали, че симптомите му са страничен ефект на диабета. Ала предвид възрастта му, неправилните хранителни навици, историята му за желязо дефицитна анемия^[1] и хоспитализацията заради тази тежка, необяснена анемия, аз знаех, че е възможно симптомите му да се дължат на недостиг на V_{12} . Въпреки че бе прегледан от петнадесет

лекари само през последните две години, нито един от тях не го бе изследвал за този проблем.

Защо е толкова важно? Защото ако липсата на чувствителност е резултат от дефицит на B_{12} , тя е лесно лечима, поне в ранните стадии. Ако е резултат от диабет, обикновено не е. Това може да не е от значение за лекаря, но е от огромно значение за пациента, който иска да продължи да шофира, пазарува и живее самостоятелно. Нещо повече: невропатията вследствие на дефицит на B_{12} е само една стъпка от процес, който, ако не се коригира, може да се превърне в дълго пропадане към тежка инвалидност и дори смърт. Човекът, когото току-що ви описах, се спаси от тази участ. Защото се вслуша в съвета ми, изследва се и установи, че наистина има дефицит на B_{12} . Може би прекалено късно, за да се отърве от изтръпването и болките в краката, но достатъчно навреме, за да избегне психозата и деменцията, които хроничният недостиг на B_{12} може да причини.

Да обвиняваме само едно заболяване за симптомите на пациента, означава да пренебрегнем факта, че редица от проблемите на хората в напреднала възраст са многофакторни, т.е. причините са повече от една. Дори да е вероятно симптомите на даден пациент да са свързани с диабет или Паркинсон, или друго известно състояние, те могат да бъдат влошени от дефицита на B_{12} . Установяването на едно нарушение не е оправдание за пренебрегването на останалите възможни. (Както се казва в старата медицинска пословица: „Ако пациентът има шест нокътя на крака и извадите единия, кракът ще продължи да го боли“.)

7. „Застрахователите няма да платят за това“. Това е често срещана реакция в наше време, когато всички се стремят към намаляване на разходите и щателно се проверява всяко изследване. Ние имаме два отговора за всички специалисти, загрижени за финансовите аспекти на изследването за B_{12} . Единият е, че когато изследването за B_{12} се кодира правилно (виж Приложение S), застраховката го покрива. Вторият е: „Дали пациентите ви не мислят, че предотвратяването на инсулт, конгестивна сърдечна недостатъчност, осакатяващо падане, хронична инвалидизация или деменция си струва 90 долара (цената за серумен B_{12}) или 150 долара (ММК в урина [2])?“ [3]

Гарантираме ви, че пациентите ще кажат „да“. Същото важи за лекарите и застрахователите, ако осъзнаят, че могат да спестят на здравната система и компаниите си огромни суми, като диагностицират дефицита на V_{12} , преди да е причинил скъпи хронични заболявания. Д-р Ерик Норман — биохимикът, разработил през 1985 г. теста за ММК в урина за откриване на дефицит на V_{12} , споделя, че широкомащабното идентифициране и лечение на недостига на V_{12} ще „помогне на възрастните да запазят своята продуктивност, достойнство и независимост и същевременно ще спести милиарди долари годишно за здравни грижи“. [4]

ДЪЛГИЯТ МРАК — КОГАТО НИСКИЯТ V_{12} РАЗРУШАВА УМА

Първия път, когато забравите името на най-добрия си приятел, се засмивате и си казвате, че сигурно остарявате. Но тези случаи зачестяват.

Отивате с колата до магазина за хранителни стоки и не може да си спомните къде сте паркирали. Забравяте да платите сметката за тока три месеца подред. Тръгвате към кабинета на лекаря си, но се озовавате на километри оттам, без да знаете как. С течение на времето установявате, че не сте способни да съберете няколко числа или да надпишете картичка за рожден ден. Познатите започват да ви изглеждат непознати, кръстословиците, които някога сте обожавали, ви се струват безсмислена мъгла от думи. Не знаете кой ден е, къде живеете, как се казват децата ви. Започвате да се подмокряте, а една зимна сутрин съседите ви намират навън по бельо. Чувствате се гневни, уплашени и объркани.

Дъщеря ви се разплаква, когато лекарят ѝ съобщава, че трябва да ви настанят в заведение за постоянни грижи. Заживявате в малка стая, а непознати хора ви водят да се храните в обща столова. Постепенно се налага същите тези хора да ви обличат, къпят и да ви помагат, за да стигнете до тоалетната, защото вие не можете да се грижите сами за себе си. Не знаете защо сте там. Не знаете какво е станало с дома ви, със семейството, с живота ви. След време вече не знаете даже кои сте.

Това е трагичният модел на деменцията — неумолим упадък на паметта и способностите на ума. Поразяваща над 5 милиона

американци, тя превръща „златните години“ на жертвите си в истинско мъчение, съсипва емоционално и финансово семейства им, преобразява любящи съпрузи и деца в изтощени болногледачи и пиши старческите домове с тъжни, неразбиращи пациенти без никаква надежда за възстановяване.

Ако имате близък, страдащ от деменция, вие знаете колко боли да гледате как един жизнен човек се променя и става все по-напрегнат, неутешим, параноичен, дори изпълнен с омраза и склонност към насилие.

Познавате агонията от празния поглед на приятел или роднина, който се чуди кои сте. Познавате и чувството на вина от надеждата този човек, когото обичате, по-скоро да умре, защото смъртта е за предпочитане пред бавния и неумолим разпад на личността.

Това, което може би не знаете, е, че *деменцията невинаги е нелечима* — дори лекарите да твърдят обратното. Както отбелязва неврологът д-р Сидни Уокър III: „Редица пациенти действително страдат от Алцхаймер и други видове деменция, но (много други), на които е поставен етикетът «деменция», всъщност имат проблеми, подлежащи на корекция. Изследванията показват, че до 60% от пациентите, за които се предполага, че са с «деменция», на практика имат лечими, обратими нарушения“. [5] Милиони са хората с истинска деменция, като болест на Алцхаймер и деменция на Пик (въпреки че дори Алцхаймер може да се свърже с V_{12} , виж по-долу в тази глава), но на всеки от тях съответства по един болен с напълно лечимо състояние, също обявено за „деменция“. И в много случаи това състояние е дефицит на V_{12} .

Ако прегледате статистиките, които вече цитирахме, ще видите, че това не е учудващо. Не забравяйте, че:

- До 15% от хората в напреднала възраст и до 40% от пациентите със симптоми над 60 години имат поднормени или гранични нива на V_{12} .

- Симптомите на недостиг на V_{12} могат да включват объркване, загуба на паметта, промени в характера, параноя, депресия и други особености на поведението, които приличат досущ на нелечима деменция. Освен това, в процеса си на развитие деменцията вследствие на дефицит на V_{12} имитира други видове деменции, като е

също така постепенна и неумолима. Поради това е много лесно да бъде сметната за нелечима.

- Няма изследване, което категорично да определи дали даден жив пациент има Алцхаймер. Единственият начин да се различи Алцхаймер е да се изключат всички други причини за деменция, което много рядко се прави. (Неотдавнашно проучване във Финландия — страна с много напреднала медицинска система, сравнима с тази на Съединените щати — установи, че едва 20% от пациентите със симптоми на деменция се изследват за дефицит на V_{12} .) [6]

- Както отбелязахме, твърде рядко се назначава изследване за серумен V_{12} при пациенти в напреднала възраст, а дори тези, при които се прави, обикновено не получават лечение, ако резултатите им са в сивата зона. Нещо повече: стойностите, които медицинската общност приема за „нормален“ V_{12} , за възрастните хора може да са прекалено ниски. Специалистът по бихейвиоризъм д-р Марк Гудман лекува четирима пациенти с деменция, при които привидно нормалните нива на серумен V_{12} прикриват тежък дефицит. Когато им назначава инжекции с V_{12} , при всички настъпва драстично подобрене. [7] Подобни резултати са докладвани и от други специалисти, лекуващи възрастни пациенти, а ние самите сме били преки свидетели на много сходни случаи.

Макар повечето лекари да не са запознати с широкото разпространение на дефицита на V_{12} при пациентите със симптоми на деменция, медицинската литература ясно показва, че това не е рядко срещан проблем. Едно изследване например установява, че при 1 на 7 пациенти с деменция, изследвани лабораторно, се откриват поднормени нива на серумен V_{12} . [8] Ранното идентифициране на тези пациенти е от решаващо значение, защото навременното лечение в ранните фази на дефицита може да им върне нормалното или почти нормалното функциониране.

В своя статия в списание „Discover“ д-р Лесли Бърнстийн разказва за шока си, когато видяла „Дедето“ — доскоро активен, здрав пациент. „Ако внукът му не го придържаше, щеше да падне право по лице. От згълчетата на устата му се стичаше слюнка. Очите му бяха празни“. С течение на времето той се бил превърнем

от здрав мъж, тичащ сутрин в парка, и любящ дядо, в объркан, подмокрящ се старец, диагностициран със сенилна деменция.

Кръвната картина на Дедето изглеждала нормално, само еритроцитите били малко по-големи от нормалното. Психиатърът му заключил, че страда от „токсично/органично заболяване без значима депресия“. За щастие, близките му го завели при д-р Бърнстийн, която почти веднага се сетила за по-логично обяснение на драстичното влошаване на състоянието му — вероятността да има дефицит на V_{12} . Бързо назначила изследвания, а резултатите били толкова ниски, че не можели да бъдат измерени.?

Дедето получил инжекция с V_{12} и още на другата сутрин можел да сяда сам. След два дни започнал да контролира червата и мехура си, а след седмица вече играел на карти и говорел свързано по телефона. Не се възстановил напълно — продължил да страда от намалена концентрация и лесно да се разплаква — но не се наложило да доизживее дните си в старчески дом с етикета „сенилна деменция“. [9]

За разлика от Дедето, много възрастни пациенти получават правилна диагноза за дефицит на V_{12} , обясняващ симптомите им, едва след дълги години. Изгубеното време се равнява на изгубена надежда. Ако лекарите на Дедето се бяха забавили още само няколко месеца, деменцията му вероятно щеше да остане трайна. Изглежда, налице е критичен прозорец за възможността да се лекува дефицитът на V_{12} и терапията, започната по-късно от 6 месеца след началото на симптомите, може да не успее да ги изцели.

Наблюдава се критичен прозорец за възможност за лечение на дефицита на V_{12} , преди да са настъпили трайни когнитивни изменения или увреждания.

Това не е задължително условие, така че дори симптомите да са налице от над 6 месеца, пак е необходима агресивна терапия. Докладван е случай на пациент, страдал почти година от „пресенилна деменция“, който се е възстановил напълно, след като лекарите установили и започнали да лекуват дефицита на V_{12} . [10] Освен това

дори на по-късен етап терапията може да доведе до известно подобрене или поне до стабилизиране на симптомите, въпреки че мозъчното увреждане може да е трайно и да доведе до доживотен когнитивен дефицит. Степента на възстановяване може да зависи от времето, в което пациентът е страдал от недостиг на V_{12} , от тежестта на дефицита, от възрастта и от съпътстващите заболявания.

Въпреки че говорим за деменцията вследствие на дефицит на V_{12} , в главата, посветена на напредналата възраст, трябва да отбележим, че тя може да засегне и съвсем млади хора. Съобщава се например за 21 годишна жена, развила биполярно разстройство и впоследствие деменция, и двете в резултат на дефицитни нива на V_{12} и съпътстващ фолатен дефицит. Лекарите ѝ твърдят, че благодарение на терапията е показала драстично подобрене. [11]

В медицинската литература откриваме дори случаи на бебета и малки деца, страдащи от симптоми, наподобяващи деменция, които са били частично или напълно излекувани чрез добавката на V_{12} .

(При някои деца обаче остава по-нисък коефициент на интелигентност и/или забавено умствено развитие.) В тези случаи, също както при възрастните, има прозорец за ефективно лечение (виж Глава 6 и 12). Ето защо е важно при всички пациенти, показващи признаци и симптоми на деменция, независимо от възрастта, максимално бързо да се изследват нивата на V_{12} .

ДОКАЗАТЕЛСТВА ЗА ВРЪЗКА МЕЖДУ АЛЦХАЙМЕР И V_{12}

В настоящата глава правим разлика между „истинската“ деменция, като при Алцхаймер и Пик, и често обратимите симптоми на деменция, предизвикани от дефицита на V_{12} . Предварителните данни обаче сочат, че той влошава симптомите на Алцхаймер, както и че може би дори играе известна роля за възникването на болестта.

Болестта на Алцхаймер е най-често срещаният вид деменция, засягащ около 1/5 от хората над 80 години и стотици хиляди на 50, 60 и 70 годишна възраст. Диагнозата се потвърждава едва след смъртта на пациентите, когато аутопсиите разкриват плаките (химични отлагания) и възлите (видоизменени нервни клетки), характерни за болестта. Приживе се поставя само предполагаема диагноза, като се изключват

други причини за деменцията и се използват насоките от образни изследвания на мозъка и тестове на умствените способности.

Преди няколко години д-р Робърт Кларк и колегите му [12] измериха нивата на V_{12} , фолат и хомоцистеин при 164 пациенти с диагноза Алцхаймер и ги сравниха с тези на контролна група. (Да припомним, че високият хомоцистеин е значим показател за дефицит на V_{12}). По времето, когато бяха изнесени резултатите, 76 от 164-те пациенти с Алцхаймер бяха починали и диагнозата им бе потвърдена аутопсионно. 88-те все още живи бяха определени като „вероятни“ случаи на Алцхаймер. Ето какво установиха д-р Кларк и колегите му:

- Нивата на хомоцистеин при първоначалното изследване са били значително по-високи в групата с Алцхаймер, отколкото в контролната;
- Нивата на V_{12} и фолат са били подчертано по-ниски при пациентите с Алцхаймер, отколкото при контролната група;
- Пациентите с Алцхаймер с висок хомоцистеин са показали повече признаци на напредване на болестта, включително атрофия, видима на образните изследвания, отколкото лицата с по-нисък. Подобна, но статистически незначима тенденция е наблюдавана и по отношение на серумния фолат и V_{12} .
- Нивата на хомоцистеин при пациентите с Алцхаймер не се променяли с напредване на болестта, което означава, че разликата между пациентите и контролната група не са били причинени от самото заболяване, а са предшестваха или съвпадали с възникването му.

Кларк предполага, че високите нива на токсичния хомоцистеин, произтичащи вероятно от дефицита на V_{12} , могат да причиняват микроинфаркти — увреждания на малки части от кръвоносните съдове — след което да активират образуването на плаките и възлите, които постепенно превземат мозъка на болния от Алцхаймер. „Беше установена връзка между ниските кръвни нива на фолат и витамин V_{12} и повишения общ хомоцистеин (tHcy), от една страна, и болестта на Алцхаймер, от друга — заключава д-р Кларк. — Стабилността на нивата на tHcy във времето и липсата на връзка с продължителността на симптомите опровергават тезата, че тези находки са следствие от заболяването и налагат по-нататъшни изследвания за оценяване на клиничната значимост на тези връзки с болестта на Алцхаймер.“^[4]

Допълнителни сведения в подкрепа на участието на ниските стойности на V_{12} в болестта на Алцхаймер получаваме от британско изследване на семейство с фамилна предразположеност към заболяването. Учените установяват, че 4 от шестимата роднини с потвърдена болест на Алцхаймер са с ниски нива на V_{12} в кръвта, а само един от дванадесетте без Алцхаймер е показал същия дефицит. [13] Друго изследване, проведено в Швеция, открива, че при лица в напреднала възраст с нисък прием на витамин V_{12} и фолат има два пъти по-голяма вероятност от развитие на Алцхаймер, отколкото при хора със здравословни нива на V_{12} . Учените са взели кръвни проби от участниците *преди* възникването на болестта, с което доказват, че ниските нива на V_{12} не са просто страничен ефект от болестта на Алцхаймер. [14] Трето изследване, проведено неотдавна в Германия, констатира, че пациентите с Алцхаймер и с по-ниско от нормалното ниво на V_{12} показват повече поведенчески и психични симптоми на деменция от лицата, чийто V_{12} е в норма. „Възможно е витамин V_{12} да играе роля в патогенезата на поведенческите изменения при болестта на Алцхаймер“, заключават учените. [15]

В статия в списание „Neurology“ от 2008 г. се съобщава, че ниският V_{12} води до атрофия (свиване) на мозъка и се свързва с когнитивните увреждания при хората в напреднала възраст. [16] Мозъчната атрофия се свързва с потвърдена болест на Алцхаймер, дефицитът на V_{12} — също. Данните от изследването разкриват, че субклиничният нисък витамин V_{12} , макар да влиза във възприетите норми (това, което ние наричаме „сива зона“), може да се отрази на мозъчния обем дори в ранните стадии на влошаване на когнитивните способности, може би като нарушава целостта на миелиновата обвивка или причинява възпаление. „По този начин — отбелязват авторите, — ранното лечение на ниското ниво на витамин V_{12} може да предотврати по-нататъшна загуба на мозъчния обем.“

ТЕРМИНАЛЕН ИЛИ ЛЕЧИМ?

Д-р Джордж Исажиу съобщава за 92 годишна пациентка с пернициозна анемия и алцхаймерова деменция, която погрешно била насочена към хоспис, тъй като лекарите не отделили нужното

внимание, за да открият обратимия ѝ дефицит на V_{12} . „Този случай — коментира Исажиу, — показва необходимостта да преценяваме всеки пациент рационално, индивидуално, въз основа на конкретната клинична картина, вместо сляпо да прилагаме т.нар. «медицина, основана на доказателствата» в една крайно разнообразна извадка от пациенти, на които е поставен етикетът «терминална деменция на Алцхаймер».“ [17]

Това изследване показва, че ниските нива на V_{12} сами по себе си са значим рисков фактор за загубата на мозъчен обем в напреднала възраст. Учените установяват, че „плазменият статус на V_{12} може да е ранен маркер за мозъчна атрофия и следователно потенциално важен модифицируем рисков фактор за когнитивен упадък в напреднала възраст“.

Друго проучване от 2009 г. разглежда сведенията, че когнитивните способности в напреднала възраст могат да бъдат отрицателно повлияни при концентрации на витамин V_{12} над традиционните стойности, определяни като дефицит на V_{12} . С помощта на допълнителни маркери за V_{12} (холотранскобаламин и ММК) се установява, че когнитивните способности са свързани с V_{12} в нормалния диапазон. (Това отново потвърждава необходимостта да се повиши долната граница за серумен V_{12} .) Проучването разкрива, че и мозъчната атрофия, и увреждането на бялото вещество са свързани с ниски нива на V_{12} . [18]

След като проучванията показват, че поднормените нива на V_{12} допринасят за развитието на болестта на Алцхаймер, много важно е да образуваме медицинското съсловие и цялото общество, да разработим протоколи за скрининг и да насърчим ранното лечение на дефицита на V_{12} , както и поддържането на серумния V_{12} при пациенти в напреднала възраст над 1000 pg/ml. Учените би следвало агресивно да разнищят тези данни с надеждата те да доведат до реален напредък в лечението и/или превенцията на това коварно заболяване.

Междувременно решаващо значение има семействата да защитават пациентите с деменция. През октомври 2006 г. например

получихме писмо от жена в Ню Джърси, чийто 54 годишен съпруг, Джон, бил диагностициран с дегенерация на базалните ганглии и мозъчната кора — прогресивна деменция с характеристики на болест на Паркинсон, водеща до нарастваща когнитивна и двигателна инвалидизация и средна преживяемост от около 8 години.

Джули ни разказа как животът ѝ се е сринал, когато се установило, че съпругът ѝ, който имал стабилна работа в продължение на двадесет години, повече не може да я върши. Само за пет години сменил дванадесет работни места.

„Той започна да губи концентрация по време на презентации пред клиенти, гледаше в компютъра и забравяше какво прави. Забелязах проблеми, докато шофираше. Забравяше мигачите и трудно се задържаше в лентата си. Не можеше да пресметне елементарни задачи. Добър дърводелец е, а сега не е в състояние да свърши нищо.“

Семейният лекар на Джон заявил, че според него това не е Алцхаймер, и му предписал Cerefolin — витамин с висока доза метил- B_{12} (2000 mcg), висока доза L-метилфолат (5,6 mg) и N-ацетилцистеин (600 mg). Назначил му кръвни изследвания и прием на B_{12} , но така и не изследвал серумния му B_{12} , за да провери дали има дефицит, който да причинява симптомите, и ако да, колко е тежък.

Друг доктор му назначил изследване на серумен B_{12} и магнитнорезонансна мозъчна томография, но към този момент Джон три седмици бил приемал ежедневно високи дози B_{12} , което правело резултатите невалидни. Получил първата си инжекция с B_{12} в кабинета, след вземането на кръвта. Въпреки високите дози B_{12} , предписани от първия лекар, серумният му B_{12} бил в сивата зона, почти на границата — 224 pg/ml.

След това Джон бил насочен към невролог в Пенсилвания, специалист по когнитивни нарушения. Към този момент той е приемал B_{12} (Cerefolin) през устата вече осем седмици. След множество изследвания и консултации му е поставена диагноза дегенерация на базалните ганглии и мозъчната кора. Неврологът му забранил да шофира и го посъветвал да кандидатства за трайна инвалидност. Лабораторните и образните изследвания били прегледани и от други лекари, които казали същото: няма надежда, няма лечение.

Колкото и да е странно, не лекарите на Джон, а една лаборатория сигнализираща в този момент за вероятния проблем. Към едни от резултатите била прикачена забележка: „Внимание: въпреки че референтните стойности за V_{12} са 200–1 100 pg/ml, има данни, че 5 до 10% от пациентите със стойности между 200 и 344 pg/ml показват невропсихиатрични и хематологични отклонения в резултат на окултен дефицит на V_{12} ; под 1% от пациентите със стойности над 400 pg/ml имат симптоми.“

Джули разпитала лекарите за нивото на V_{12} на Джон. „Неврологът в Пенсилвания каза, че би признал дефицит само при повишен хомоцистеин, затова назначи изследване. Оказа се висок — 14,5.“

Какво не са разбрали всички лекари на Джон? По това време серумният му V_{12} е трябвало да бъде много висок, защото е приемал високи дози метил- V_{12} три седмици още преди първото изследване. В същото време хомоцистеинът и ММК е трябвало да са в норма или много ниски, защото по времето на изследванията вече е приемал Cerefolin в продължение на единадесет седмици. С други думи, неговите стойности са били извън нормите *въпреки* терапията — факт, който е трябвало сериозно да ги разтревожи.

Резултатите, показващи нисък V_{12} , обезпокоили Джули и тя се съсредоточила върху проблема, въпреки че лекарите му го пренебрегвали. Любопитната съпруга потърсила информация в интернет за вероятните причини за дефицита. „Тогаваш научих за инхибиторите на протонната помпа — разказва тя. — Джон беше първият пациент на гастроентеролога си на Prilosec, после мина на Nexium. Приема тези медикаменти вече осемнадесет години при един и същ лекар, но никога не са изследвали нивата му на V_{12} .“

Единадесет седмици след началото на терапията с Cerefolin и прегледа при невролога, Джули се върнала при семейния лекар, който бил готов да инжектира на Джон V_{12} . „От инжекцията той се почувства толкова фокусиран, че сам не можеше да повярва. Две седмици по-късно, когато поиска втора, лекарят отказа“. Объркана и притеснена, Джули потърсила друг невролог в Ню Джърси и го помолила да се запознае с медицинската документация на съпруга ѝ. След като прегледал пациента и документацията и чул разказите на Джон и

Джули за резултатите от единствената направена инжекция, неврологът се съгласил да му предпише редовни инжекции с B_{12} .

Повече от година след това Джули ни писа: „При последното ни посещение при невролога в Ню Джърси неврологичният статус на Джон беше значително подобрен. Като негова съпруга аз виждам забележителна разлика в способностите и темперамента му. Първият невролог от Университета признава, че ако Джон е имал дегенерация на базалните ганглии и мозъчната кора, състоянието му вече би следвало да е влошено и че най-вероятно не е бил прав. Въпреки всичко той продължава да използва тази диагноза, без да включва дефицита на витамин B_{12} . Вторият невролог от Ню Джърси казва: «Това е чудо» и: «Трябва да благодарите на жена си».“

Защо лекарят на Джон взема предвид възможността за дегенерация на базалните ганглии и мозъчната кора, но не и за дефицит на B_{12} , след като при болестта на Паркинсон могат да присъстват и двете (а анамнезата и лабораторните изследвания на Джон потвърждават недостига на витамина), си остава загадка. Случаят обаче красноречиво демонстрира острата липса на информация сред медиците по отношение на недостига на B_{12} . Всъщност деменцията е много късна проява на дегенерацията на базалните ганглии и мозъчната кора [19] — точно обратно на симптомите на Джон.

Въпреки че Джон показва подобрене на когнитивните тестове, изследванията на зрителното поле и поведението, диагнозата и терапията са твърде закъснели. Той продължава да има затруднения и лека до умерена форма на трайна деменция — резултат от забавената терапия на едно нарушение, което в ранните си стадии е напълно обратимо.

Когато открила първото издание на нашата книга, Джули подарила екземпляри на няколко лекари, сред които и неврологът, съгласил се да лекува Джон. По-късно той споделил, че е помогнал и на други пациенти с терапия с B_{12} .

Историята на Джон показва колко често лекарите недоглеждат дефицита на B_{12} и в резултат на това обричат пациентите си на деменция и даже смърт. Ако не успеем да повишим информираността на обществото и медицинското съсловие, хиляди хора ще останат в

риск. Какво можете да направите, за да предпазите собственото си семейство? Ако имате близък, който проявява симптоми на болестта на Алцхаймер, страда от влошаване на умствените способности и паметта, задачата ви е проста — веднага го пратете да се изследва за дефицит на V_{12} (серумен V_{12} и ММК в урина). Ако проблемите са породени от дефицит на витамин, всеки изгубен ден увеличава риска уврежданията да станат трайни.

Но дори вашият близък да се намира на късен етап на деменция, пак настоявайте за изследване на V_{12} , а след това направете опит с високо дозирани таблетки за смучене (2000–5000 mcg V_{12} дневно) и/или инжекционен V_{12} , както е описано в Глава 11. Няма да навреди, а е възможно да забави или да спре развитието на деменцията и дори да излекува част от симптомите.

Има още една важна причина да се направят изследванията — ако деменцията на вашия близък се окаже следствие от дефицит на V_{12} , се налага агресивно лечение. При тежки неврологични дефицити, предизвикани от недостиг на V_{12} , показаното лечение остава парентерално (инжекционно). Нещо повече, при възникнало увреждане, което може да бъде ясно свързано с дефицит на V_{12} , документирани изследвания ще са необходими за завеждането на дело за лекарска грешка. Освен това, останалите членове на семейството също може да са застрашени, тъй като при дефицита на V_{12} често се наблюдава наследствена предразположеност, и те също трябва да се изследват.

Дефицитът на V_{12} често води до падания.

ДЕФИЦИТЪТ НА V_{12} : ПРИЧИНА ЗА ЧЕСТИ ПАДАНИЯ И ТРАВМИ

Деменцията е най-тъжното последствие от недиагностициран дефицит на V_{12} , но далеч не е единственото. Друг ефект е честото падане, което лишава много хора в напреднала възраст от независимост и може да доведе до фатални травми.

Падането е най-честата причина за фатални травми при хората над 65 години. Всяка година близо десет хиляди души загиват вследствие на травми от падане. Болниците лекуват по над 300 хил. фрактури на шийката на бедрото годишно, повечето при възрастни пациенти, половината от които никога не се прибират у дома или не заживяват самостоятелно. [20]

Една от причините дефицитът на V_{12} често да води до падания е, че той поражда нервната система и по-конкретно, нервите в долната част на тялото. Тези нерви са обвити с т.нар. миелинова обвивка, която недостигът на V_{12} разрушава (подобно на изолацията на електрически проводник) и нервните клетки по-трудно пренасят сигналите. В резултат на това жертвите често развиват слабост, проблеми с равновесието, болки в краката и гърба, изтръпване и безчувственост на дланите и ходилата. Мнозина ходят с бавна, тежка походка, защото не усещат кога стъпалата им докосват земята. Освен това, дефицитът на V_{12} може да доведе до смущения в зрението, загуба на зрение, световъртеж, вертиго и ортостатична хипотония (внезапно падане на кръвното налягане при изправяне). Взети заедно, тези проблеми драстично увеличават риска от падания, а те от своя страна могат да доведат до фрактури, хоспитализация и нерядко — до край на самостоятелния живот.

Артър постъпи в спешното отделение с ужасна рана на главата. Чувстваше се слаб и трудно ходеше.

Не идваше за първи път. През последните три седмици 73 годишният мъж бе падал многократно. След като го приеха в болницата и направиха изследвания, за да изключат инсулт, лекарите го изпратиха вкъщи. Пет седмици по-късно той се върна, като отново се оплакваше от слабост. И след кратък престой отново беше изписан.

Девет седмици по-късно Артър дойде след припадък, довел до сериозно падане. Към този момент близките му вече обмисляха да продадат къщата му и да го вземат при себе си, което го ужасяваше. Този път обаче един съобразителен лекар назначи изследване на серумен V_{12} . Резултатите излязоха много ниски и той веднага го подложи на терапия с V_{12} . Благодарение на волята на този лекар да му отдели няколко минути повече, Артър получи истинска диагноза и

истинска помощ. Много вероятно е с течение на терапията да се възстанови напълно и хроничните падания да останат в миналото, а той да запази независимостта и дама си.

Подобно на Артър при възрастните хора паданията често са резултат от проблеми с изправянето и ходенето. Един типичен случай с 61 годишен пациент показва колко лесно е да се коригират тези симптоми, ако произтичат от дефицит на V_{12} , стига той да е констатиран навреме. Пациентът започнал да усеща безчувственост и изтръпване в пръстите на краката, което постепенно обзело целите ходила. С течение на времето то прераснало в болка и слабост и шест месеца по-късно, когато постъпи в болницата, вече едва ходеше с подкрепа през деня, а след стъмване въобще не можеше. (Това е често срещан проблем при пациентите с неврологични проблеми, които не могат да използват зрението си в тъмното, за да компенсират увредената сетивност на ходилата и краката си.)

Новите му лекари бързо установиха дефицит на V_{12} и започнаха терапия с инжекции. След две седмици тонусът, силата и рефлексите на пациента се подобриха, а след месец отново ходеше нормално. [21]

В някои случаи (виж Глава 8) двигателните проблеми са толкова тежки, че предизвикват почти парализа, която може да бъде коригирана в рамките на няколко месеца. Подобни резултати се наблюдават често, когато лекарите уловят дефицита на V_{12} в ранен етап. Нерядко хора, които не са можели да изминат няколко крачки, месеци след началото на терапията вече са в състояние да вършат ежедневните си задачи, да шофират и дори да спортуват. Не по-малко важно е, че немалка част от тях могат да живеят самостоятелно, без постоянния страх да не станат жертва на осакатяващо падане, което да им отнеме независимостта.

Ползите за пациентите са очевидни, но не по-малки са те и за здравната система и застрахователните компании. От финансова гледна точка, цената на паданията и фрактурите — помощ в спешното отделение, рентгенови, лабораторни и компютърно томографски изследвания, гипсиране, хоспитализация, евентуална хирургия, физиотерапия, медикаменти, посещения на медицинска сестра в дома, настаняване в институция за продължителни грижи при необходимост — далеч надвишава цената на кръвното или уринно изследване за

установяване на дефицит на V_{12} . През 2003 г. стойността на фрактура на шийката на бедрото надвишаваше 50000 долара за шест седмици, в това число линейка. Помощ в спешно отделение, хирургична намеса, хоспитализация, лекарски труд, рехабилитация в дома, рехабилитация извън дома, помощни устройства за дома.

За нас е загадка защо болниците не правят рутинен скрининг за V_{12} на пациенти, страдащи от слабост и повтарящи се падания, особено в светлината на факта, че диагностичните процедури, които в момента се назначават за тези пациенти, са толкова скъпи. Така например на пациенти със сходни симптоми почти винаги се прави компютърна томография на мозъка, струваща около 1000 долара, а при всяко ново постъпване се правят нови образни изследвания. Ние не оспорваме назначаването на скъпата компютърна томография, която може да разкрие други проблеми (макар да не е полезна за откриването на нисък V_{12}), а нежеланието на медицинските специалисти да назначават също толкова необходимите и далеч по-евтини изследвания за V_{12} .

На Артър например бяха направени компютърни томографии на стойност 3000 долара в рамките на пет месеца, а общата му сметка от болницата надвишаваше 30000 долара. В същото време дефицитът на V_{12} можеше да бъде установен за по-малко от 100 долара още при първото му посещение. Ако беше получил фрактура, тридневният му болничен престой през 1999 г. щеше да струва над 14000 долара, без да включваме сметката на хирурга и след болничната рехабилитация. Десет години по-късно, през 2009 г., средната болнична сметка за четири дни престой след фрактура на шийката на бедрото и хирургична операция без усложнения надминаваше 30000 долара.

Колко често се случват истории като тази на Артър? През 2007 г. в услуга на общността изследвахме 87 обитатели на хоспис за хора с увреждания за дефицит на V_{12} чрез ММК в урината. Недостиг се установи при 19%. Един от тях с анамнеза за невропатия, множество падания и тремор страдаше от тежък дефицит на V_{12} , изявен чрез неимоверно високата ММК (35,0 при норма <3,8). Когато докладвахме тревожните резултати на директора, той ни уведоми, че мъжът отново е паднал и този път е счупил шийката на бедрото си. Почина десет дни по-късно в болница поради белодробна тромбоемболия — често

усложнение на този вид фрактури. Човекът приемаше множество медикаменти и имаше куп лекари, но нито един от тях не бе помислил за дефицит на V_{12} въпреки наличието на редица симптоми и рискови фактори.

Разбира се, не всички падания са резултат от дефицит на V_{12} , но статистиката показва, че съществена част от тях са. Ето защо лекарите трябва да назначават изследване за това нарушение винаги, когато по-възрастен пациент се оплаква от болка, изтръпване, слабост, световъртеж, затруднено ходене или падания.

Сестрите и директорите на институциите за здравни грижи също следва да се застъпят за пациентите си и да изискват подходящ скрининг, правилни диагнози и ефективно лечение.

Всички болници, амбулатории, клиники, старчески домове и хосписи имат профилактични програми, регулирани от щата и федералните изисквания. Най-често използваните от тях модели за оценка на риска обаче (Hendrich II Fall Risk Scale и Morse Fall Scale) не включват изследване за дефицит на V_{12} , въпреки че 90% от критериите, които следят тези модели, са често срещани признаци, симптоми и рискови фактори за дефицит на V_{12} . С добавянето на скрининг за V_{12} тези институции биха могли да предотвратят хиляди травми и смъртни случаи годишно и да спестят милиарди долари на здравната система.

ВРЪЗКАТА МЕЖДУ V_{12} И ОСТЕОПОРОЗАТА

През 2004 г. вестниците и националните емисии показаха три нови изследвания, установяващи силна връзка между ниските нива на V_{12} и остеопорозата — една от водещите причини за инвалидизация при хората в напреднала възраст. Остеопорозата води до изтъняване и отслабване на костите, което от своя страна е свързано с осакатяващи и дори фатални травми.

Първото изследване, представящо данни от измерването на минералната костна плътност на бедрото на 83 жени в напреднала възраст, установява, че тези с най-ниски нива на V_{12} страдат от много по-бърза загуба на костно вещество в сравнение с жените с по-висок V_{12} . „Знаехме, че витамин V_{12} е полезен за нервната система —

коментира водещият автор д-р Кейти Стоун, — но нашите находки подсказват, че може би е полезен и за здравето на костите“. [22]

Другите две изследвания съобщават за значима връзка между висок хомоцистеин и костните фрактури. (Както знаем, една от основните причини за висок хомоцистеин е ниският V_{12} .) Проучване, което проследява почти 2000 мъже и жени в продължение на двадесет години, установява, че при мъжете с най-високи концентрации на хомоцистеин съществува почти четири пъти по-висок риск от счупване на шийката на бедрото, отколкото при тези с най-ниски, докато рискът при жените с най-висок хомоцистеин е два пъти по-голям, отколкото при тези с най-нисък. Учените отбелязват, че „ако концентрацията на хомоцистеин действително е каузален механизъм за риска от фрактура, то изводите за общественото здравеопазване могат да са значими“. [23] Другото изследване, в което са включени над 2400 холандски поданици, установява, че мъжете и жените с най-високи концентрации на хомоцистеин два пъти по-често претърпяват фрактури на бедрената или друга кост, отколкото тези с по-нисък хомоцистеин. [24]

Добре документирано е, че при хората с нелекуван дефицит на V_{12} има по-висок риск от остеопороза.

Макар тези нови изследвания да бяха възприети като сензационни, предишни проучвания вече бяха установили силна корелация между дефицита на V_{12} и остеопорозата. Добре документирано е, че при хората с нелекуван дефицит на V_{12} има висок риск от остеопороза и свързани с това фрактури, [25] което не бива да ни учудва, защото витамин V_{12} е от жизненоважно значение за функционирането на остеобластите (клетките, отговорни за формирането на костното вещество). Докладван е случай на пациент с тежка остеопороза, показал „драматична реакция“ към терапията с V_{12} и цикли с етидронат (лекарство за укрепване на костите), като серийните измервания на костната плътност в рамките на две години сочат 15% и 17% увеличение съответно в лумбалната област и големия трохантер, и 79% в областта на шийката на бедрото — значително по-голям ефект от този, който би могъл да се очаква само от

приложението на етидронат. Освен това, пациентът не е имал нови фрактури за времето, обхванато от изследването. [26]

Неотдавна — през 2009 г. — учените съобщиха, че при пациентите с пернициозна анемия се наблюдава повишен риск от фрактури на бедрената шийка. Изследването почива на сравнението между 9506 пациенти с диагноза пернициозна анемия и контролна група от 38024 души. [27]

Предвид всички тези сведения нашето мнение е, че изследванията за дефицит на V_{12} следва да бъдат стандартна част при преценката на всеки пациент с остеопороза и най-вече при хора с повишен риск от падания или вече претърпени падания и/или фрактури. Нещо повече: проучването на връзката между ниския V_{12} и повишения риск от падания, травми, фрактури и остеопороза трябва да стане национален приоритет. Данните говорят, че дефицитът на V_{12} има епидемични размери сред населението в напреднала възраст, че ниският V_{12} и високият хомоцистеин са сериозни рискови фактори за остеопороза, че дефицитът на V_{12} води също така до падания и травми поради увреждане на неврологичните функции, както и че терапията с V_{12} може да помогне за прекратяването на костната загуба, за възстановяването на костното вещество, а често и за регулиране на неврологичната дисфункция при пациенти с подобен дефицит. Трансформирането на тези открития в национални мерки за борба с недостига на V_{12} при възрастните хора може да доведе до значително редуция на броя осакатяващи и фатални падания при тях, както и до огромна икономия на средствата за здравни грижи в Америка.

ДРУГИ ПРОБЛЕМИ С V_{12} , МАСКИРАЩИ СЕ КАТО СТАРЕЕНЕ

В Глава 5 ще обсъдим по-подробно как ниските нива на V_{12} повишават нивата на хомоцистеина и как тази токсична аминокиселина може да увреди сърцето, кръвоносната система и имунитета. Това може да доведе до застойна сърдечна недостатъчност, коронарна болест на сърцето, преходни исхемични атаки („микроинсулти“), церебрални съдови инциденти (инсулти), инфаркти, белодробни емболии (тромби в белите дробове) и дълбоки венозни

тромбози — все проблеми, които често засягат хората в напреднала възраст.

Дефицитът на V_{12} обаче инвалидизира по-възрастните си жертви и по много други начини. Увреждането на нервната система вследствие на недостига може да причини тремор, затруднения с писането и други симптоми, достатъчно тежки, за да напомнят на ранните стадии на болестта на Паркинсон (за повече подробности виж Глава 3).

Тъй като дефицита на V_{12} засяга всички нерви, той може да се отрази и на очните нерви и да доведе до намаляване на зрението и дори до слепота. При младите, слепотата, причинена от дефицит на V_{12} , е толкова неочаквана, че често води до точна диагноза. Старците обаче, и особено диабетиците, нямат този късмет: дори влошеното им зрение да е резултат от дефицита на V_{12} , много вероятно е да бъде приписано на възрастта, дегенерацията на макулата или диабета. Съществуват нови изследвания, макар и предварителни, които свързват дефицита на V_{12} и с една от формите на катаракта. [28]

Ще повторим, че тези нарушения могат да се дължат на много причини и недостигът на V_{12} е само една от тях. Но дори само един на седем души в напреднала възраст да страда от проблем, свързан с ниските нива на V_{12} (а броят им вероятно е много по-голям), идентифицирането и лечението на тези пациенти може да спести милиарди долари, а което е още по-важно — да подобри и спаси милиони животи. Поуката за медицинските специалисти е ясна — длъжни сме пред собствените си родители да диагностицираме навреме дефицита на V_{12} и да предпазим пациентите си от предотвратима безпомощност или смърт.

ГЛАВА 2 — БЕЛЕЖКИ

1. Schmidt, цит. в: „Americans lack critical knowledge about potentially debilitating condition“ Doctor’s Guide, Nov. 19, 1997, <http://www.docguide.com>

2. Carmel, R. *Prevalance of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. Archives of Internal Medicine* 1996, 156 (10):1097-1100.

3. Norman, E.J., Morrison, J.A. Incidence estimate of cobalamin deficiency in independently living elderly subjects using urinary

methylmalonic acid assay. *Blood* 1993, 82 (10 Suppl 1): 1850.

4. Norman, Eric. Vitamin B₁₂ deficiency. *Journal of Family Practice* 1993, 36:597.

5. Walker III, Sydney. *Dose of Sanity*. New York: John Wiley&Sons 1996, p. 192.

6. Lopponen, M., Raiha, I., Isoaho, R., Vahlberg, T, Kivela, S.L. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care — a more active approach is needed. *Age and Ageing* 32 (6): 606–12.

7. Интервью с Mark Goodman в *Clinical Pearls News* 1997, 7(10):132-134.

8. Teunisse, S., Bollen, A.E., Van Gool, W.A., Walstra, G.J.M. Dementia and subnormal levels of vitamin B₁₂: effects of replacement therapy on dementia. *Journal of Neurology* 1996, 243 (7):522-529.

9. Bernstein, Leslie. Vital signs: Dementia without a cause. *Discover* Feb. 2000, 21(2):31-2.

10. Цит. в: Hector, Melvin and Burton, John. What are the psychiatric manifestations of vitamin B₁₂ deficiency? *Journal of the American Geriatric Society* 1988, 36:1105-1112.

11. Reid, S.D. Pseudodementia in a twenty-one-year-old with bipolar disorder and vitamin B₁₂ and folate deficiency. *West Indian Medical Journal* 2000, 49(4):347-8.

12. Clarke, R., Smith, A.D., Jobst, K.A., Refsum, H., Sutton, L., Ueland, P.M. Folate, vitamin B₁₂ and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1998, 55:1449-55.

13. McCaddon, A., Kelly, C.L. Familial Alzheimer's disease and vitamin B₁₂ deficiency. *Age and Ageing* 1994, 23(4):334-7.

14. Wang, H.X., Wahlin, A., Basun, H., Fastbom, J., Wmblad, B., Fratiglioni, L. Vitamin B₁₂ and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001, 56:1188-94.

15. Meins, W., Muller-Thomsen, T., Meier-Baumgartner, H.P. Subnormal serum vitamin B₁₂ and behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2000, 15(5):415-8.

16. Vogiatzoglou, A. et al. Vitamin B₁₂ status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology* 2008, 71:826-832.

17. Isajiw, G. *To peg or not to peg: A case of a hospice referral for vitamin B₁₂ deficiency.* The Linacre Quarterly 76(2), May 2009:212-217.

18. Smith. A. D., Refsum. H. Vitamin B₁₂ and cognition in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(suppl):707S-11S.

19. Mitra, K., Gangopadhaya, P.K., Das, S.K. Parkinsonism plus syndrome — A review *Neurol India* 2003, 51:183-8.

20. Статистиката е взета от: „Falls and hip fractures among older adults“ Centers for Disease Control and Prevention, Nov. 2000, <http://www.cdc.gov>

21. Karantanas, A.H., Markonis, A., Bisbiyiannis, G. *Subacute combined degeneration of the spinal cord with involvement of the anterior columns: A new MRI finding.* *Neuroradiology* 2000, 42:115-117.

22. Stone, K. L., Bauer, D.C., Sellmeyer, D., Cummings, S.R. Low serum vitamin B₁₂ levels are associated with increased hip bone loss in older women: A prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* 2004, 89(3):1217-21.

23. McLean, R.R. et al. homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *New England Journal of Medicine* 2004, 350:2042-2049.

24. Van Meurs, J.B.J., et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *New England Journal of Medicine* 2004, 350:2033-41.

25. Goerss, J.B. et al. Risk of fractures in patients with pernicious anemia. *J Bone Miner Res* May 1992, 7(5):573-9. Espallargues, M., et al. Identifying bone-mass related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: A systematic review of the literature. *Osteoporosis Int.* 2001, 12(10):811-22.

26. Mellton, M.E., Kochman, M L. Reversal of severe osteoporosis with vitamin B₁₂ and etidronate therapy in a patient with pernicious anemia. *Gastroenterology*, Apr. 2010, 138(4):1330-7.

28. Kuzniarz, M., Mitchell, P.F., Gumming, R.G., Flood, V.M. Use of vitamin supplements and cataract: The Blue Mountains Eye Study. *American Journal of Ophthalmology* 2001, 132:19-26.

[1] Дефицитът на B₁₂ може да предизвика сериозна анемия, налагаща кръвопреливане. Лекарите обикновено отъждествяват

тежката анемия с вътрешни кръвоизливи и не назначават изследвания за V_{12} и желязо преди трансфузията. Изследването на тези показатели впоследствие дава неточни резултати, замъгляващи клиничната картина. ↑

[2] Цената на изследването на ММК в урина в Norman Clinical Laboratory, Inc. е 150 долара; в Mayo Clinic u Specialty Laboratory — 249 долара. — Бел.авт. ↑

[3] В България тези цени са многократно по-ниски. Към 2015 г. стойността на изследването за V_{12} в повечето лаборатории е в диапазона 15–20 лв., а за хомоцистеин — 25–30 лв. — Бел.прев. ↑

[4] За съжаление, тези учени не са включили в изследването си серумен V_{12} в сивата зона, нито ММК в урина. Основният въпрос, към който трябва да се насочат бъдещите изследвания, е колко пациенти с потвърдена болест на Алцхаймер имат нелекуван дефицит на V_{12} , демонстриран със серумен V_{12} в сивата зона или повишена ММК в урината. — Бел.авт. ↑

ГЛАВА 3

СМЪРТОНОСНА МИМИКРИЯ: КОГАТО ДЕФИЦИТЪТ НА В₁₂ СЕ МАСКИРА КАТО МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА И ДРУГИ НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

... 80 до 90% от нелекуваните пациенти (страдащи от дефицит на В₁₂) ще развият нарушения на нервната система.

д-р Е. Стив Роуч и д-р Уилям Т. Маклийн [1]

Дефицитът на В₁₂ поражява много хора в напреднала възраст, но ако си мислите, че това е само „старческа болест“, дълбоко грешите. Недостигът на този витамин може да поразии нервната система на всяка възраст. Виждали сме деца, тийнейджъри, младежи и хора на средна възраст, осакатени или смъртно покосени от това предотвратимо заболяване.

Недостигът на В₁₂ може да поразии нервната система
във всяка възраст.

Неврологичните симптоми на дефицит на В₁₂ при младежите (а също така и при децата, виж Глава 6) често озадачават лекарите, особено когато пълната кръвна картина е в норма, а симптомите — трудно доловими. Резултатът често е опасно забавяне на лечението.

Дори при очевидни признаци и симптоми на дефицит на V_{12} обаче, няма гаранция, че ще получите бърза диагноза.

След години наред страдание от странни, стряскащи симптоми, най-после диагностицирани от невролог, авторът на „Уошингтън Прес“ Томас Хийт разказва „как една объркваща болест без малко не ме уби“. [2]

Едва четиридесетгодишен и наглед в идеално здраве, Хийт започва да улавя бели петна в паметта си и да усеща изтръпване в дланите и долната част на краката си. Мисленето му дотолкова се влошило, че съпругата му заподозряна ранен Алцхаймер. Поради загубата на равновесие спрял да тича, понеже постоянно падал. След време започнал да губи контрол над червата и пикочния си мехур.

Когато един лекар установил ниски нива на фолат, той му предписал добавка с фолиева киселина, която може да маскира дефицита на V_{12} . Друг доктор отдал болезнения език — класически признак за недостиг на V_{12} , на гъбична инфекция. Когато се появили затруднения в ходенето, Хийт посетил ортопед, който му предписал стероиди. Психиатърът пък отделил няколко часа, за да го убеждава да започне да приема антидепресанти.

Накрая, след повече от три години без правилна диагноза, Хийт отишъл на невролог. Към този момент той вече бил развалина. „Когато лекарят ме помоли да затворя очи и да ходя в права линия, едва не паднах — разказва Хийт. — Без да виждам, не знаех къде са краката ми“. Лекарят се усъмнил в недостиг на V_{12} и изпратил Хийт на хематолог, който бързо изрекъл двете думи, спасили живота му: „пернициозна анемия“.

Хийт веднага започнал инжекции с V_{12} и в момента ръцете му напълно са възвърнали функциите си. Може дори да тича отново, но само бавно. (Преди да се разболе, бил маратонец). С удоволствие чете и гледа филми, но „като че ли все още ми е трудно да запомням имена, думи и уговорки“. Въпреки продължаващите проблеми, той се смята за щастливец: „Тялото, животът и бракът ми бавно се разпадаха заради коварната болест, но сега си ги върнах обратно“.

Диагнозата на Хийт била поставена много по-късно, отколкото би трябвало, но той все пак е имал по-голям късмет от мнозина, които никога не получават диагноза и страдат или умират, без дори да

разберат, че проблемите им са лечими. Лекарят Робърт Шилинг цитира трагичния случай на 35 годишен мъж, обречен да прекара остатъка от живота си в специално легло, защото „никой не помислил за дефицит на V_{12} , докато не станало твърде късно“. [3] Хийт е късметлия и защото е имал „класическа“ пернициозна анемия, а не други форми на недостиг на V_{12} , които лекарите, включително и невролозите често диагностицират погрешно.

Неправилните диагнози се поставят по няколко причини. Едната е, че симптомите на дефицит на V_{12} лесно могат да се сбъркат със симптоми на други неврологични заболявания като амиотрофична латерална склероза, известна още като болестта на Лу Гериг, или множествена склероза (виж по-долу). Другата причина е, както вече отбелязахме, че когато се съмняват за дефицит на V_{12} , лекарите обикновено търсят отклонения в кръвната картина, но в действителност *неврологичните увреждания могат да настъпят много години преди измененията на кръвта*. Третата причина за неправилните диагнози е, че дори лекари, които донякъде са запознати с дефицита на V_{12} , го смятат за рядко или старческо заболяване. Те обаче грешат, защото недостигът на този витамин е често срещан, може да има най-различни причини и поражява хора от всички възрасти.

Тъй като дефицита на V_{12} наподобява твърде много на други нарушения, лекарите не могат да го изключат само с преглед на пациента. Но с подходящите изследвания един информиран и съвестен специалист може да се насочи към правилната диагноза в рамките на дни, а тя от своя страна да доведе до драматично изцеление. Такъв е случаят с 28 годишната жена, която озадачените лекари изпратили при д-р Хелмут Вилхелм, след като получила необяснима загуба на зрението. Освен че я прегледал за други често срещани причини за внезапно ослепяване, Вилхелм открил, че нивото на серумния V_{12} е едва на една трета от долната граница. Веднага започнал инжекции с V_{12} , които довели до „почти пълно възстановяване“. [4]

АКО СТРАДАТЕ ОТ ТЕЗИ СИМПТОМИ... ДАЛИ НЕ Е ДЕФИЦИТ НА V_{12} ?

Неврологичните симптоми на недостига на V_{12} при хора в млада и средна възраст са много сходни с тези при по-възрастните болни и включват:

- Безчувственост, изтръпване или парене в дланите, стъпалата, крайниците или торса, често приемани погрешно за диабетна невропатия или хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия;

- Тремор, често грешно диагностициран като есенциален тремор или предпаркинсонова болест;

- Мускулна слабост, парестезия и парализа, отдавани понякога на синдрома на Гилен-Баре;

- Болка, умора и слабост, нерядко определяни като „синдром на хроничната умора“;

- Синдром на треперещия крак;

- Объркване и замъгленост на ума, често бъркани с ранна деменция;

- Нестабилност, световъртеж и парестезия, нерядко считани за множествена склероза;

- Слабост в крайниците, непохватност, мускулни крампи, потръпване, трудно повдигане на ходилата, често бъркани с латерална амиотрофична склероза (ЛАС);

- Психиатрични симптоми като депресия и психоза (на тях ще се спрем по-подробно в следващата глава);

- Смущения в зрението, загуба на зрение, слепота.

И обратното, лекар, който не познава ефектите от дефицита на V_{12} , може да съсипе живота на пациента си. Покойният д-р Джон Хочкис Младши, кръстоносец за точното диагностициране на пациентите с недостиг на V_{12} , веднъж даде пример за това. Когато практикувал като специалист по уши, нос, гърло в медицински екип. Един от колегите му, възпитаник на Харвард, упорито възразявал срещу настойчивостта на Хочкис да се изключва дефицит на V_{12} при пациенти с неврологични нарушения или други подозрителни признаци и симптоми. Неведнъж лекарят проявявал враждебност, когато Хочкис предлагал изследване на V_{12} , и отказвал да се повлияе от медицинската литература, която Хочкис му изпращал.

„Няколко години по-късно — разказва Хочкис, — той изпрати при мен пациентка със световъртеж“. Хочкис открил, че жената всъщност няма световъртеж, а лоша координация, произтичаща от неврологична дисфункция. Не бил изненадан — анамнезата на жената включвала гастроктомия преди дванадесет години — операция, водеща неминуемо до тежък дефицит на B_{12} , освен ако не се прилагат компенсаторни инжекции.

Жената била следена от колегата на Хочкис през цялото време след операцията, „но той не бе направил нищо за проследяването на нивата ѝ на B_{12} “. В резултат на това тя страдала от състояние, наречено „комбинирано системно заболяване“, или „подостра комбинирана дегенерация“ — усложнение на хроничния дефицит на B_{12} , при което увреждането на гръбначния мозък води до необратимо осакатяване.

Лекар, непознаващ ефектите от дефицита на B_{12} ,
може да съсипе живота на пациента си.

„Лекарят не само не я беше наблюдавал внимателно и не бе предотвратил усложнението, което само по себе си е сериозна небрежност, но и не бе разпознал състоянието след възникването му — разказва Хочкис. — Няколко седмици по-късно, когато се видяхме по коридорите, той ми каза: «Хвана ме натясно».“ [5]

Историята на д-р Хочкис е поредното доказателство, че дори специалистите могат да пропуснат елементарната диагноза *дефицит на B_{12}* . Тя също така показва, че дори най-престижните лекари, завършили най-добрите университети, не са застраховани от подобен провал. И накрая, случаят илюстрира важното значение на навременното лечение. Тази пациентка, разбира се, изобщо не е трябвало да развива симптоми, но дори след като се е случило, бързата диагноза би спасила здравето ѝ.

Ерика, наша лична приятелка на средна възраст, разби лек тремор и слабост в ръката. След като двама невролози не успяха да диагностицират проблема, синът ѝ, също лекар, се намеси и ѝ назначи изследвания, които установиха дефицит на B_{12} . Той веднага започна терапия и десет години по-късно треморът ѝ бе намалял със 75%, а

ръката ѝ бе възвърнала силата си. Увреждането вследствие на дефицита се оказа поне отчасти обратимо, а още по-важното е, че никога няма да прогресира до деменция, парализа и други инвалидизиращи симптоми.

Ако страдате от неврологични симптоми, единственият начин да изключите дефицит на V_{12} е да настоявате някой лекар — общопрактикуващ, невролог, психиатър или друг специалист — да ви назначи изследване на серумен V_{12} , ММК в урина, холотранскобаламин и хомоцистеин за уточняване на състоянието ви. Препоръчваме терапевтични дози V_{12} , дори ако само едно от изброените изследвания даде абнормни резултати (включително серумен V_{12} в сивата зона). Алтернативата — да не знаете дали симптомите ви не произтичат от установимо, лечимо и често напълно обратимо нарушение — е просто неприемлива.

Дефицитът на V_{12} следва да се изключи както при пациенти със симптоми, наподобяващи Паркинсон, така и при тези, които вече са диагностицирани с болест на Паркинсон. След като болестта на Паркинсон и недостигът на V_{12} имат някои общи признаци и симптоми и не съществува диагностичен тест за потвърждаване на Паркинсон, повече от логично е първо да се изследва и изключи дефицит на V_{12} . Тази елементарна стъпка в много случаи се оказва животоспасяваща.

В медицинска статия например се съобщава за 55 годишен мъж, развил внезапно симптоми на Паркинсон, включително забавена походка и движения, лек тремор на ръцете, тихо говорене. Според лекарите му имал забавено мигане, напрежение в мускулите на всички крайници, тремор в покой на двете ръце и безизразно лице — все симптоми, наблюдавани при пациентите с болест на Паркинсон.

След обширни изследвания специалистите открили, че пациентът страда от тежък дефицит на V_{12} . Неврологът му поставил диагноза остър начален паркинсонизъм с лека миелоневропатия вследствие недостиг на витамин V_{12} . След назначаването на интрамускулни инжекции с V_{12} пациентът показал драстично подобрение. Неврологът съобщава, че пет години по-късно мъжът е без неврологични дефицити и е напълно самостоятелен. [6]

Тъй като дефицита на B_{12} засяга мозъка и нервната система по най-различни начини, неврологичните симптоми също могат да са разнородни. Неотдавна в научно списание по неврология бе докладван случаят на 26 годишен мъж с рецидивиращи комплексни парциални гърчове. [7] Година преди появата им мъжът станал особено затворен, започнал да се държи странно и имал проблеми с паметта. „Преди да го приемем — разказва лекарят, — той бе спрял да се грижи за себе си, беше крайно изолиран и дезориентиран“. Лекуван бил с рисперидон (Risperadol) и карбамазепин (Tegretol).

Установен е тежък дефицит на B_{12} (26 pg/ml) и е започната терапия с инжекции с витамин B_{12} . Човекът се подобрил бързо и до края на третия месец станал самостоятелен, а след шест месеца можел да спре лекарствата. При контролния преглед след две години лекарят установил, че все така няма гърчове и се чувства добре.

Подобни случаи на погрешни и закъснели диагнози се съобщават редовно. Те не са изолирани. Множество медицински списания разказват за пациенти, страдали с месеци или години от тежки неврологични симптоми, само защото дефицитът на B_{12} не е бил включен в диференциалните диагнози на общопрактикуващите лекари, интернистите, невролозите и другите специалисти. [8-13]

Често получаваме и разкази от първа ръка за подобни прояви на небрежност. Неотдавна 46 годишен университетски, преподавател на име Дейвид ни писа, за да сподели разочарованието си от незнанието на своите лекари по отношение на дефицита на B_{12} . През 2006 г. Дейвид посещава семейния си лекар с оплакване от лека депресия и безсъние. „Той предложи да ми предпише антидепресант и приспивателно, но аз отказах, тъй като предпочитам да опитам с природни средства. Попитах го дали съществува кръвно изследване за евентуални химични дисбаланси или витаминни дефицити. Тогава не знаех нищо за B_{12} “. Лекарят му назначава изследвания, а седмица по-късно асистентът му се обадил, за да съобщи, че всички резултати са в норма. Само че нивото на B_{12} *не било* нормално — със стойност от 216 pg/ml то било на долната граница, в сивата зона. В самия доклад от лабораторията това било отбелязано като предупреждение, че резултатите могат да отразяват скрит дефицит на B_{12} .

Година по-късно Дейвид отново посетил лекаря си, вече с тежка депресия и мъчително безсъние. „Пак ми предложи антидепресант и Ambien и този път приех, защото състоянието ми бе силно влошено. По време на прегледа попитах дали не са необходими нови изследвания, но той отрече, понеже съм ги правил година по-рано и щели да покажат същите резултати.“

Месец по-късно, след като вече приема предписания му антидепресант Cymbalta, Дейвид е приет за осем дни в психиатрична болница поради влошаване на депресията и безсънието до степен да не може да се справя с живота си нито у дома, нито в службата. „Спях само по три часа на нощ. Естествено, в психиатричната болница не ме изследваха за В₁₂, само за наркотици“. През следващите 18 месеца той развива нови симптоми: раздразнителност, апатия, проблеми с паметта, слабост, умора и парестезия.

През февруари 2009 г. Дейвид започва да усеща странна мускулна слабост в краката, особено в задната част на лявото бедро. Умората му стигала дотам, че прекарвал по-голямата част от времето си в леглото. Лекарят му назначил лабораторни изследвания, включително пълна кръвна картина и базисен метаболитен панел, след което му съобщил, че всички резултати са нормални. След два прегледа и широк кръг от кръвни изследвания (нито едно, от които за В₁₂), лекарят решава да го насочи към невролог. „Каза ми, че съпругата ми подозирала множествена склероза и се безпокояла да не изгубя трайно контрол над краката си.“

Заклучението на невролога е, че Дейвид има някакъв вирус и просто трябва да се изчака той да отшуми. Казал му, че няма лечение, че трябва да минат между 6 седмици до 6 месеца, за да преминат симптомите, и че ще го прегледа отново след 5 месеца. За да постави тази диагноза, той назначил още кръвни изследвания, електромиография и изследване на нервната проводимост, но нищо по отношение дефицит на В₁₂. Четири седмици по-късно, когато симптомите на Дейвид се влошават, неврологът отново го преглежда и го изпраща за още кръвни изследвания. След това го насочва към свой колега, специалист по невромускулни състояния, защото виждал, че има сериозен проблем, но не може да го диагностицира точно.

Вторият невролог заподозрял синдром на Гилен-Баре въз основа на симптомите, но неколkokратните тестове били отрицателни. Той му

назначава още кръвни изследвания, включително панел за миастения гравис и магнитнорезонансна томография на мозъка, шията и гръбнака. „На контролния преглед на 14 май 2009 г. лекарят беше особено угрижен. Беше получил резултатите от магнитнорезонансната томография, които бяха без особености. Разполагаше с всички кръвни изследвания, с изключение на V_{12} и V_6 , за които беше убеден, че ще са в норма. Подозираше ЛАС и се канеше да ме насочи към специалист в Сан Франциско.“

За щастие, на следващия ден лекарят получава и резултатите за V_{12} и V_6 , които показват, че нивото на V_{12} на Дейвид е много ниско — 131 pg/ml. „Какъв обрат само за един ден — от ЛАС до дефицит на V_{12} !“, дивеше се Дейвид. Назначили му инжекции с V_{12} , които той сам си поставял ежедневно в продължение на година. Не отбелязал особен напредък през първите пет седмици на цианокобаламин, но когато превключил на инжекционен метилкобаламин, след като прочел първото издание на настоящата книга и изискал тази форма на терапия (виж Глава 11), симптомите бързо започнали да се подобряват. „Три месеца по-късно се бях възстановил напълно“, разказва той.

Дейвид прегледал дневниците си, които водел през цялото време, и забелязал, че е имал над 10 признака и симптома за дефицит на V_{12} , а на въпросника за риск от дефицит на кобаламин (виж Приложение М) събрал 13 точки. Симптомите му включвали мускулна слабост, крампи, спазми, потрепване на мускулите (в горната и долната част на тялото), мускулна атрофия, затруднено ходене, проблеми с равновесието, нарушения в походка, изтръпване на ходилата, странно усещане в подбедриците, умора, отслабена памет и концентрация, апатия, раздразнителност и депресия.

Дейвид имал невероятен късмет, защото след 3 месеца ежедневни инжекции с метил- V_{12} постигнал чудотворно пълно изцеление. Преживяното обаче се е отпечатало върху живота му и до днес. През 2008 г. кандидатствал за застраховка живот, но му било отказано заради депресията и престоя в психиатрична болница. През 2009 г., след като истинският проблем бил открит и излекуван, отново кандидатствал, но и този път бил отхвърлен.

МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА ЛИ Е ИЛИ ДЕФИЦИТ НА V_{12} ?

Кати^[1] била едва 21 годишна, когато счупила крака си. Той зараснал, но тя все още го усещаш изтръпнал и ѝ било все по-трудно да ходи. Започнали да ѝ изтръпват и пръстите и често да изпуска предмети. Не след дълго започнала да провлачва десния си крак при ходене.

Един лекар проверил нивото на серумния V_{12} и я уверил, че е нормално, макар че стойностите били в сивата зона — 275 $\mu\text{g/ml}$, и всъщност говорели за дефицит. Кати имала и анемия, както и уголемени еритроцити — още два признака за дефицит на V_{12} . Изследването на костния мозък изглеждало в норма. Като взел всичко това предвид, лекарят на Кати ѝ съобщил лошата новина — множествена склероза. Трагична диагноза за една млада жена. Почти тийнейджърка, тя трябвало да приеме живот, обременен с осакатяващо заболяване, което в крайна сметка можело да я парализира.

Шест години по-късно обаче Кати установява, че лекарят е сгрешил. На 27 години тя е приета в болница със засилваща се слабост и затруднена походка. По време на хоспитализацията отново ѝ правят костномозъчно изследване и установяват аномалии, отговарящи на дефицит на V_{12} . Повторното изследване на серумен V_{12} пак е „в норма“ но това изобщо не е вярно (резултатът е 180 $\mu\text{g/ml}$, просто референтните стойности на изследвалата я лаборатория са от 160 до 1018 $\mu\text{g/ml}$). Желязо дефицитната ѝ анемия също се е влошила, а червените ѝ кръвни телца си остават уголемени.

Новият лекар разгледал историята на Кати още от раждането ѝ и забелязва ранно изоставане в ходенето и четенето, лоша координация, две неуспешни бременности на майка ѝ (едната завършила със спонтанен аборт, а другата — с мъртвороден плод), наличие на хипертиреоидизъм при баща ѝ, който умира млад вследствие на сърдечно заболяване. В неговите очи сегашните симптоми и миналото на Кати говорят не за множествена склероза, а за наследствена форма на дефицит на V_{12} . Последвалите изследвания потвърждават, че тя страда от наследствен дефект на метаболизма на V_{12} (кобаламин G) — диагноза, за която лекарите ѝ до този момент цели двадесет и седем години не са се досетили.

Кати започва ежеседмични инжекции с V_{12} и бетаин през устата за нормализиране на високия хомоцистеин, причинен от вродения проблем с метаболизма на V_{12} . Слабостта ѝ започва да отшумява и след известно време тя вече ходи по-лесно. Въпреки това според лекаря, описал случая ѝ в „New England Journal of Medicine“, тя продължава да страда от трайни неврологични увреждания — остатък от над четвърт век погрешни диагнози. [14] Историята на Кати е още един пример защо възприетите норми за серумен V_{12} следва да се променят и специалистите да лекуват и пациенти със стойности в сивата зона.

Кафемашината и прахосмукачката ви работят с електричество, пренасяно по кабелите. Тези кабели са покрити с тънка изолация, която задържа електрическия поток в жиците и не позволява да се наруши хранването.

По подобен начин невроните в главния и гръбначния мозък изпращат електрически импулси. Те също са изолирани със защитна мастна обвивка, наречена *миелин*. Ако миелиновата обвивка се разруши или подуе, електрическите импулси, изпращани от невроните, се объркват. Една от най-разпространените причини за подобно „късо съединение“ е множествената склероза (МС) — болест, която често поражда хора в млада или средна възраст, предимно жени от бялата раса.

Не знаем какво я причинява. Знаем, че е автоимунно заболяване, вероятно провокирано от контакт с вирус, при който организмът погрешно атакува собствените си клетки. Известно е, че гените имат някаква роля за това, защото наличието на роднина от първа линия с множествена склероза неколккратно увеличава риска от развиването ѝ. Знае се и че има и географски фактор — хората, родени над 40-ия паралел в Северното полукълбо или под 40-ия паралел в Южното, са в по-голям риск за развитие на МС, отколкото тези в близост до Екватора, освен ако не сменят местообитанието си преди пубертета.

Известно е също така, че множествената склероза и дефицитът на V_{12} са две различни нарушения. Но тези състояния са свързани в три важни отношения:

- Симптомите на недостиг на V_{12} наподобяват тези на множествената склероза и често водят до неправилна диагноза —

грешка с тежки последици, защото в ранните си етапи витаминният дефицит е напълно обратим, докато МС е нелечима.

- Както множествената склероза, така и хроничният дефицит на V_{12} увреждат миелиновата обвивка и водят до лезии в главния и гръбначния мозък; и двете заболявания са класифицирани като демиелинизиращи;

- Учените съобщават интригуващи данни, предпазливо намекващи за ниски нива на V_{12} в развитието или влошаването на множествената склероза, което означава, че дори диагнозата МС да е правилна, дефицитът на V_{12} може да допринесе за нея.

По-нататък ще очертаем теоретичните доказателства, предполагащи V_{12} като фактор в доказани случаи на множествена склероза. Първо обаче да видим защо част от 400000 американци, диагностицирани с МС, всъщност вероятно страдат от дефицит на V_{12} , който може да бъде открит и излекуван.

Симптомите на недостиг на V_{12} наподобяват тези на множествена склероза и често водят до погрешна диагноза.

Множествената склероза се диагностицира трудно, защото няма изследване, което категорично да доказва или отхвърля наличието на болестта, както и поради факта че признаците и симптомите ѝ наподобяват много други нарушения. Смята се, че около 10% от хората, диагностицирани с множествена склероза, *всъщност не страдат от подобно заболяване*. [15]

От тази група, обхващаща около 35000 американци (с 200 нови случаи ежеседмично), сигнификантен брой вероятно са с дефицит на V_{12} . Приликите между МС и дефицита на V_{12} са поразителни, като общите симптоми включват:

- проблеми с походката
- безчувственост
- изтръпване и „иглички“
- депресия, параноя или психоза
- загуба на памет, деменция и други когнитивни изменения

- загуба на тегло
- тремор
- умора
- проблеми с координацията
- инконтиненция
- болка
- смущения или загуба на зрението.

Както вече отбелязахме, за тези сходства си има проста причина. Множествената склероза е резултат от увреждането на миелиновата обвивка, а нелекуваният продължително време дефицит на V_{12} също уврежда миелина и води до подобни „къси съединения“ на нервните импулси.

Има обаче една съществена разлика. Когато увреждането на миелина се дължи на дефицит на V_{12} , можем да излекуваме всички симптоми на пациента, стига да хванем проблема навреме. Затова би било разумно лекарите винаги първо да изключват дефицит на V_{12} при пациенти с подозрение за МС. Въпреки всичко сегашните стандарти *не* изискват подобно изследване и съответно мнозина не го правят, нито пък прилагат пробни инжекции (всеки ден или два пъти седмично) с високи дози метил- V_{12} или хидроксид V_{12} .

Прецизната диагноза изисква редица изследвания, които ясно да потвърдят или да отхвърлят дефицит на V_{12} (виж списъка в края на тази глава). Дори „категоричната“ диагноза на МС въз основа на абнормни находки с магнитнорезонансна томография не изключва нуждата от изследване. Както отбелязва д-р Робърт Шилинг: „Въпреки че МРТ е значителен напредък в диагностицирането на множествената склероза, находките не са 100% специфични и на тях не може да се разчита за диференцирането между МС и кобаламинов дефицит (V_{12}) или друго състояние“. [16]

За жалост, повечето лекари „изключват“ недостиг на V_{12} при пациенти с подозирана МС само въз основа на изследването на пълната кръвна картина, което може да бъде твърде неточно. Други лекари назначават изследване за серумен V_{12} , но обикновено не признават дефицита и не прилагат лечение, ако резултатите са в сивата зона. Освен това лекарите рядко ползват допълнителни маркери за V_{12} (ММК, хомоцистеин и холотранскобаламин), които да подпомогнат

диагнозата. (Не забравяйте, че по редица причини серумният V_{12} може да даде „нормални“ и дори високи резултати при пациенти с ясно изразен дефицит.)

Последствията могат да се окажат катастрофални, а за хора като 77 годишната жена, за която споменахме в Глава 2 — даже фатални. Лекарите ѝ казали, че има МС малко преди да навърши 60, въпреки че болестта типично поражда хора под петдесет годишна възраст. Един от лекарите ѝ назначил ежемесечни инжекции с V_{12} в продължение на години, през които симптомите ѝ се стабилизирали, но следващият му колега ги прекъснал около 72-ия ѝ рожден ден. През следващите пет години състоянието ѝ драстично се влошило, докато накрая не постъпи в спешното отделение с деменция и дихателна недостатъчност. Изследванията разкриха явен дефицит на V_{12} (нисък серумен V_{12} , повишена ММК, анемия, хиперсегментирани неутрофили), но вече бе прекалено късно. Когато я видяхме, беше в кома и свита в ембрионална поза. Имаше големи декубитални рани и тежка кръвна инфекция (сепсис). Остатъкът от живота ѝ щеше да премине в хоспис.

За съжаление, този случай не е изолиран. „Много опитни хематолози са виждали пациенти с тежки, трайни неврологични увреждания, защото дефицитът на V_{12} е бил погрешно взет за друго нарушение *като множествена склероза* (курсивът наш. — Б.а.), диабетна невропатия, амиотрофична латерална склероза и дори синдром на Гилен-Баре“, пишат през 1995 г. Робърт Шилинг и Уилям Уилямс. Един от собствените случаи на Шилинг е жена, диагностицирана осем месеца по-рано с МС от друг лекар. Изследването, назначено от Шилинг, показва категорично, че пациентката страда от недостиг на V_{12} , а не от множествена склероза. [17]

През 2000 г. подобни данни съобщава и д-р Ерик Норман при шест млади жени, които научният му екип диагностицира с дефицит на V_{12} . Три от тях първоначално са подозирани за множествена склероза. Предишните лекари на тези три пациентки били озадачени и забавили диагнозата поради сходствата между МС и недостига на V_{12} , както и поради младата възраст на жените. „Тази група заслужава повече изследвания, защото не се смята за предразположена към кобаламинов дефицит (V_{12})“, коментира Норман. Правилното лечение

на шестте пациенти довело до почти пълното възстановяване на две от тях и до частично възстановяване при още една. Степента на подобрене при две от другите жени не може да бъде преценена, защото изследването е публикувано в самото начало на терапията, а последната жена още не била развила значими неврологични симптоми. [18]

Колко ли подобни случаи на дефицит на V_{12} се диагностицират погрешно като МС? Не знаем, но съобщенията в медицинската литература ясно показват, че не става дума за изолиран проблем.

В „*American Journal of Psychiatry*“ [19] Гари Пеунда и колегите му разказват случая на жена, която вероятно им дължи живота си и със сигурност здравия си разум.

52 годишната г-жа А., внезапно получава парализа на краката. Лекарят ѝ я насочва към невролог, който ѝ поставя диагноза множествена склероза. През следващите два месеца на г-жа А., са назначени множество медикаменти, но те не ѝ помагат и слабостта в краката ѝ прогресира. Нужен ѝ е бастун, след това проходилка, накрая — инвалидна количка. С течение на времето г-жа А. се чувства все по-изнервена и гневна. Обзема я параноя, обажда се в полицията, за да каже, че семейството ѝ се опитва да я трови. Започва да проявява насилие, хвърля мебели и дори се опитва да скочи от кола в движение.

Близките ѝ, втрещени и уплашени от влошаващото ѝ се поведение — в крайна сметка я завеждат в спешен психиатричен център. Тя била рошава, неадекватна, объркана и параноична и не можела да стои изправена сама. В психиатричното заведение изследват нивото ѝ на V_{12} , което се оказало изключително ниско — 9 pg/ml .

Лекарите ѝ поставили диагноза подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък и психоза в резултат от тежък дефицит на витамин V_{12} . Допълнителните изследвания показват, че страда от пернициозна анемия. Предишните ѝ лекари пропускат диагнозата ѝ отчасти заради добавките с фолиева киселина, които маскирали кръвните аномалии.

Два дни след началото на инжекциите с V_{12} г-жа А., започва да възвръща силата в краката си. След осем седмици симптомите на

психично заболяване изчезват. За съжаление, тя никога не успява да възстанови напълно здравето и подвижността си поради забавянето на правилната диагноза. Причината за забавянето: грешката на първия невролог, който определил състоянието ѝ като множествена склероза, без изобщо да помисли за дефицит на V_{12} .

Пациенти като г-жа А., страдат ужасно и ненужно само защото много лекари нямат елементарни познания за симптомите за дефицит на V_{12} . Нещо повече — това невежество не се ограничава само до неопитните лекари. Неотдавна попаднахме на изтъкнат невролог, който даваше на колегите си следния съвет за диференцирането на множествената склероза и дефицита на V_{12} :

„Множествената склероза има склонност към множество епизоди на рецидиви и ремисии. Дефицитът на V_{12} се влошава прогресивно... Множествената склероза може да засегне и други системи — например зрението, координацията, да предизвика тремори — и то често с години разлика от сегашния проблем. Тези неща не са характерни за дефицита на V_{12} ... В повечето случаи двете се различават при анамнезата и прегледа, но понякога едното наподобява другото. В подобни случаи част от изследванията могат да включват V_{12} , а при сериозни подозрения могат да се проверят нивата на хомоцистеина и метилмалоновата киселина — метаболити, които са по-чувствителни към недостига на V_{12} . Тези изследвания би трябвало да дадат отговор, ако има съмнения за дефицит на V_{12} “. [20]

Какво не е наред с този съвет, даден от специалист във водеща американска болница? Почти всичко. Защото:

- Дефицитът на V_{12} лесно може да имитира характерните епизоди на ремисия и рецидиви на множествената склероза. Пациенти, на които се правят кръвопреливания или вливания със сонда или интравенозна система, е възможно да получат достатъчно V_{12} , за да възстановят временно нивата си на V_{12} , при което серумният V_{12} да излезе фалшиво висок. Вегетарианец с недостиг на V_{12} , който е започнал да консумира повече животински продукти или месо, може да изглежда в „ремисия“. Стероидите, давани на пациентите по време на „пристъп“, могат да повишат усвояването на V_{12} при недиагностицирана автоимунна пернициозна анемия и така отново да

имитират ремисия.^[2] Пациент, който започва да приема високи дози витамини, може да получи достатъчно B_{12} , за да се забележи подобрене. Лекарите, назначаващи отделни инжекции с B_{12} „за всеки случай“, могат да предизвикат временно изчезване на симптомите, които отново се появяват с отслабване на ефекта от медикамента. От друга страна, стресът, бременността, инфекциите, имунизациите с ваксини, съдържащи живак (виж Глава 12), хранителните разстройства, контактът с диазотен оксид (райски газ) или преминаването към вегетарианска диета могат да доведат до „рецидив“. Така произволното отхвърляне на дефицит на B_{12} при даден пациент с епизоди на рецидиви и ремисии на симптомите на множествена склероза може да е смъртоносно.

- Анамнезата, прегледът и пълната кръвна картина *никога* не са достатъчни за изключването на недостиг на B_{12} при пациент с подозрения за МС, защото дефицитът може да имитира признаците и симптомите дори на класическата МС. Помнете, че и двете заболявания се класифицират като демиелинизираци.

- Проблемите със зрението (вкл. слепота), треморите и влошената координация могат да са симптоми за дефицит на B_{12} , а видът и времето на възникването им са различни при различните пациенти, също като при множествената склероза.

- Предложението, че изследванията за множествена склероза *могат да включват* B_{12} (курсивът наш. — Б.а.), все едно тестът е пожелателен, е опасно подвеждащо. Серумният B_{12} , ММК в урината, хомоцистеинът и холотранскобаламинът са абсолютно задължителни за всеки подозиран случай на МС, най-вече защото повечето специалисти пристъпват към лечение на пациенти в сивата зона (виж Глава 13).

- Препоръката само на пациенти с очевидно „съмнителна“ диагноза МС да се прави изследване на ММК и хомоцистеин също е потенциално смъртоносна. Както вече обяснихме, стандартният тест за серумен B_{12} често е неточен поради лошите параметри, задавани от много лаборатории. Освен това, тестовете за анемия и уголемени еритроцити могат да са подвеждащи — и това е изключително важна информация, която не се знае от много лекари — защото *стероидите, използвани обикновено за лечението на множествена склероза, могат*

да нормализират анемията и уголемените еритроцити, характерни за дефицита на B_{12} , докато неврологичните увреждания прогресират необезпокоявани. (Подобно на ефектите на добавките от фолиева киселина, за които споменахме по-рано.) И накрая, някои съпътстващи състояния (железен дефицит, сърповидно-клетъчна анемия и таласемия) могат да маскират уголемените еритроцити.

Анамнезата, прегледът и пълната кръвна картина никога не са достатъчни за изключването на дефицит на B_{12} при пациент със съмнение за МС.

Ето защо нашето мнение е, че лекарите следва да изключват дефицит на B_{12} при всички пациенти, със съмнение за или с вече диагностицирана множествена склероза. Пропускането на тези изследвания и на терапията при пациенти в сивата зона носи риск от трайни увреждания и дори смърт и в нашите очи е равносилно на немарливост.

Като медици сме били преки свидетели на резултатите от подобна небрежност. Един от тези случаи беше Линда — 36 годишна жена с диагноза множествена склероза. Тя постъпи в спешното отделение три години след първоначалната диагноза (и няколко месеца след като е родила), когато симптомите ѝ започнали да се влошават. Оплакваше се от замъглено зрение и слабост в краката. Беше паднала и наранила лявото си коляно.

ЦЕНАТА НА ПОГРЕШНАТА ДИАГНОЗА

Понастоящем 400000 американци са диагностицирани с множествена склероза. Ако само 4,2% от тях страдат от недостиг на B_{12} — най-ниската оценка, която откриваме в медицинската литература, несъмнено значително подценена поради използваните критерии [21] — това се равнява на 16800 души.

Като използваме тези цифри, нека пресметнем медицинските разходи:

- Ако тези 16800 души приемат Betaseron, по 33165 долара годишно, цената за медикамента е 557 милиона долара годишно.
- Ако тези 16800 души в даден момент се нуждаят от домашни посещения на медицинска сестра, цената за услугата е 1,3 милиарда долара годишно.
- Ако тези 16800 души получат правилна диагноза, цената на терапията им (първоначални инжекции, последвани от ежеседмични инжекции с хидроксикобаламин, които сами да прилагат), цената спада на по-малко от 605000 долара годишно, или с 556 милиона по-малко.
- А ако тези 16800 души не се нуждаят от домашни посещения на медицинска сестра, икономията ще е над 1,299 милиарда долара! (виж Глава 13).

Goodkin и сътрудници установяват, че 32 (19,4%) от 165 пациенти с множествена склероза или идиопатична миелопатия са със серумни нива на V_{12} под 301 pg/ml. Те стигат до погрешното заключение, че само 4,2% страдат от дефицит, защото имат и повишена ММК или увеличен хомоцистеин. Вече знаем, че ММК и хомоцистеинът не са златен стандарт и могат да заблудят клинициста (виж Глава 11), както и че симптоматичните пациенти в сивата зона се нуждаят от лечение. Затова, ако пресметнем не за 4,2%, а за 19,4% от пациентите, ще получим 77600 души с дефицит на V_{12} , които могат да се повлияят от терапия с V_{12} . Ако тези 77600 пациенти приемат Betaseron, това се равнява на 2,57 милиарда долара годишно!

ИМАМЕ ЛИ ПРАВО ДА МЪЛЧИМ?

В края на 2009 г., след като прочита първото издание на *А дали не е V_{12} ?*, с нас се свързва филмова продуцентка, страстна застъпничка на нашата кауза. В момента тя продуцира документален филм за дефицита на V_{12} и недостатъчното му диагностициране и е интервюирала множество пациенти и лекари, за да разкаже историята на тази зле разбрана, зле лекувана епидемия. Ето какво сподели тя за един хематолог, с когото бе разговаряла: „Не можех да използвам историята му за един студент по медицина, който поставил диагноза на пациент, пропусната от цялото неврологично отделение, защото това повдига въпроса: *Кой какво е сгрешил?* Да, несъмнено повдига този въпрос! Как можем да направим нещо ефективно за това лечимо

нарушение, ако хората, от които зависи промяната, си мълчат и се крият от страх?“

Изследванията, които лекарят от спешното отделение назначи на Линда, показаха много нисък V_{12} . Вероятно запасите ѝ са се изчерпали опасно по бreme на бременността и са провокирали влошаването на симптомите. Когато обаче уведоми невролога си за резултатите, които можеха да обяснят част или всичките ѝ симптоми, той отсече: „Не, пациентката е с документирана МС“.

Във време на икономии в здравните грижи много лекари смятат, че изчерпателното изследване за дефицит на V_{12} е прекалено скъпо, въпреки че в действителност цената на *непровеждането* му е много по-висока. Сорахоне — медикамент за множествена склероза, който трябва да се инжектира всеки ден, струва 36903 долара годишно, почти толкова са и Betaseron и Avonex с цени съответно от 33165 и 33299 долара годишно. Освен това, много хора с МС изискват продължителна и скъпа терапия, а част от тях — и дългосрочни грижи. Дори малък процент от случаите на МС да са свързани с дефицит на V_{12} , правилното им диагностициране би могло да спести на семействата им и на американското здравеопазване милиони долари годишно.

Годишно терапията с Сорахоне — един от медикаментите за множествена склероза — е на стойност 36903 долара, а терапията с V_{12} — под 40 долара.

Когато стане дума обаче за скрининг на V_{12} , лекарите и здравните специалисти често се оказват в ситуацията „скъпи на триците, евтини на брашното“. Затова, ако са ви диагностицирали с множествена склероза или лекарят е на мнение, че симптомите ви навеждат на подобна диагноза, от вас зависи твърдо да изискате подробни изследвания. Не приемайте за дадено, че той сам ще провери за дефицит на V_{12} , нито че ще ви назначи правилните изследвания. Вземете лично резултатите си, сверете ги със списъка в края на тази

глава и настоявайте, докато не ви направят всички изброени тестове. Не поемайте риска да ви поставят диагноза за нелечима болест, след като е възможно да имате проблем, който в ранните си стадии е напълно коригируем.

ИСТОРИЯТА НА ЕДИН ЛЕКАР

Погрешни неврологични диагнози се поставят дори на лекари, които всъщност страдат от дефицит на витамин В₁₂. През 2004 г. д-р Дейвид Кар, педиатър в Орландо, Флорида, получава парестезия и проблеми с равновесието, които самият той взема за множествена склероза. През 2005 г. състоянието му силно се влошава.

На 55 г. му е поставена диагноза оливопонтocereбрална атрофия, или мултисистемна атрофия. Отслабнал с над 20 кг, изгубил зрението си и постепенно стигнал до там, че не можел нито да се храни, нито да ходи. Сестра му, която обучава кучета — водачи, разказва: „На «смъртното му легло» в болница «Стандс» в Гейнсвил, Флорида, лекарят откри, че всъщност има пернициозна анемия, дефицит на витамин В₁₂“. Казали му, че вероятно ще възвърне зрението си, но е възможно никога да не проходи. За щастие, с помощта на физиотерапия, патерици и специално обучено куче за равновесие д-р Кар все пак преминал, макар още да страда от неврологични увреждания, причинени от хроничния нелекуван дефицит на В₁₂. [22]

Д-р Кар споделя, че „най-добрият невролог“ във Флорида му поставил грешна диагноза, казал му, че умира, и го изпратил в хоспис. Мултисистемната атрофия е рядко неврологично заболяване, характеризиращо се с комбинация от паркинсонизъм, церебрални и пирамидални симптоми и автономна дисфункция. Негов приятел, психолог, буквално го занесъл до болницата, където гериатричен психиатър правилно определил, че има тежък дефицит на В₁₂ (серумният му В₁₂ бил 54 pg/ml). Пет години по-късно, през 2010 г., д-р Кар все още страда от последствията от късно открития дефицит и се нуждае от патерици, за да се придвижва.

По същия начин препоръчваме изчерпателни изследвания за В₁₂ на всички пациенти с диагноза Гилен-Баре, хронична имунна

демиелинизираща полиневропатия, гърчове, МС, дегенерация на базалните ганглии и мозъчната кора и нарушения, подобни на болест на Паркинсон.

52 годишният Джордж постъпи в спешното отделение с травма на дясното стъпало. Прикован към инвалидна количка заради симптоми на множествена склероза, Джордж можеше единствено да стане, за да се избърсне или да отиде до банята, и тъкмо така беше счупил крака си. Краката му бяха много слаби и докато се преместваше от инвалидната количка на стол, движенията му бяха спастични. Плакваше се от хронична болка в средната част на гърба и беше споделил с екипа от спешното отделение, че освен МС (диагностицирана осемнадесет месеца по-рано), страда от депресия, биполарно разстройство, спинална стеноза, синдром на раздразненото дебело черво и невралгия.

Анамнезата светна червена лампичка, която накара лекаря от спешното отделение да потърси допълнително данни за дефицит на V_{12} . Кръвните изследвания на Джордж показаха уголемени еритроцити и повишена ММК. Последната ясно говореше за недостиг на V_{12} , особено след като лекарят изключи други възможни причини за висока ММК в серума като увредена бъбречна функция. Интересното е, че Джордж имаше висок серумен V_{12} , може би защото другите лекари, погрешно взели симптомите му за ефекти от алкохолизъм, от време на време му бяха назначаващи венозни вливания с витамини.

Седмица по-късно, след като получи всички резултати, докторът от спешното отделение се свърза с личния лекар на Джордж, за да го осведоми, че симптомите на Джордж са причинени или утежнени от недостиг на V_{12} . Благодарен за информацията, колегата му отвърнал: „Длъжник съм ви“.

ТЕМА ЗА РАЗМИСЪЛ: СВЪРЗАНА ЛИ Е ДЕЙСТВИТЕЛНАТА МС С АБНОРМАЛИТЕТ НА V_{12} ?

Множествената склероза и дефицитът на V_{12} са две различни заболявания и повечето случаи на МС са правилно диагностицирани. Въпреки това някои интригуващи (макар и силно спекулативни) сведения днес карат учените да изследват възможността дори

класическата множествена склероза да е свързана с дефект в метаболизма на V_{12} .

Интересното е, че има много сходства между МС и пернициозната анемия — автоимунната форма на дефицит на V_{12} , която описахме в Глава 1. И двете болести засягат хора в млада и средна възраст^[3], и двете са свързани с нарушения в имунната система. И двете са по-често срещани в студените северни региони, отколкото в тропическите зони; и двете засягат по-често представители на бялата раса, отколкото чернокожи. И двете поразяват повече жените, отколкото мъжете, при това в същото съотношение (1,3:1). Между множествената склероза и дефицита на V_{12} има и други връзки:

МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА ИЛИ ДЕФИЦИТ НА V_{12} — ИЛИ И ДВЕТЕ?

Ако сте със симптоми, наподобяващи множествена склероза или вече са ви поставили тази диагноза, лекарите трябва да ви назначат изброените по-долу изследвания, да изключат дефицит на V_{12} . Дефектите в усвояването на V_{12} , произтичащи от вродени грешки в метаболизма или преноса на V_{12} , трудно могат да се уловят без почувствителни изследвания от серумния V_{12} . Ако лекарят ви се съмнява в необходимостта от тези изследвания, насочете го към Глава 11.

1. Серумен V_{12} (терапия или пробно лечение се налагат и при резултати в сивата зона)

2. Метилмалонова киселина (ММК) в урина.

а. Лабораторията трябва да използва газова хроматография с маспектрометрия (GS/MS).

3. Плазмен хомоцистеин (Hcy)

4. Холотранскобаламин (HoloTC)

Ако, което и да е от тези изследвания даде положителни резултати или серумният V_{12} попада в сивата зона, лекарят ви следва да назначи хидроксикобаламин или метилкобаламин в инжекционна форма. Пробното лечение обикновено се състои в подкожни инжекции метил- V_{12} всеки ден или през ден за 3 месечен период (виж Глава 11).

Забележка: Ако е възможно, изследванията трябва да се направят преди началото, на каквато и да е терапия със стероиди, Сорахоне и Betaseron или Avonex (Rebif). Не е известно дали терапията с тези

медикаменти не повлиява резултатите за ММК, хомоцистеин и холотранскобаламин. Изследванията трябва да предшестват и всякакви добавки с витамин В₁₂, независимо дали със или без лекарско предписание.

Уголемените еритроцити — класическият признак на недостиг на В₁₂, често се наблюдават и при пациенти с МС. Тази аномалия се открива дори в най-ранните стадии на МС, поради което е малко вероятно да е просто страничен ефект на заболяването.

ПРОБЛЕМ С ПРЕНОСА НА ВИТАМИН В₁₂ ИЛИ ЧАСТИЧЕН ДЕФЕКТ НА ТРАНСКОБАЛАМИН II?

Пълният дефицит на транскобаламин II (ТС II) се открива в ранното детство и има тежки неврологични проявления, анемия, изоставане във физическото развитие и смърт поради невъзможност за трансфер на кобаламин (В₁₂). Обикновено се установява през първите 6 до 20 седмици след раждането. Какво се случва обаче, ако човек има не пълен, а частичен дефект? Недостигът на ТС II или В₁₂ може да не се прояви до късното детство или до зряла възраст. Серумният В₁₂ може да показва нормални резултати, защото по-голямата част от витамина в плазмата е свързан с ТС I или ТС III. Тежкото неврологично заболяване (подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък) се причинява от неспособността на организма да пренася В₁₂ до клетките. Болестта може да се обърка с множествена склероза и други невромускулни заболявания. Подобно на д-р Килмър Маккъли (виж Глава 5), който изказва хипотезата, че частичният генетичен дефект на хомоцистеина може да бъде причина за ранни съдови заболявания при възрастните, така и ние предполагаем, че пациентите, диагностицирани с МС или други невромускулни нарушения, е вероятно да са с частичен ТС II дефект, който се проявява в ранна зряла възраст. Тази хипотеза заслужава да бъде проучена, защото ако се окаже, че има безопасно и ефективно лечение, ще бъде спасен животът на много хора.

- Учените често съобщават за гранични стойности ши резултати в сивата зона за В₁₂ при пациенти с МС;

- Инжекциите с В₁₂ не подобряват моторните функции при повечето хора с действителна МС. Изследване при пациенти с МС

обаче показва, че по време на терапия с V_{12} се подобряват зрителните и мозъчно стволите слухови (евокирани)^[4] потенциали (вид измерване на реакцията на нервната система на дразнителите). [23] (За съжаление, няма как да разберем дали и двигателните симптоми на пациентите в това изследване биха се подобрили, ако терапията с V_{12} бе започната по-рано, преди трайното увреждане на миелина. Не ни е известно дали агресивната ежедневна терапия с инжекции с метил- V_{12} би намалила двигателните им симптоми.)

- В медицинската литература се откриват данни за пациенти, показващи симптоми на множествена склероза поради дефицит на транспортните протеини (кобалофилини), играещи важна роля и в метаболизма на V_{12} .

Всички тези факти навеждат на мисълта, че множествената склероза и дефицитът на V_{12} може би са свързани. За жалост, много малко пациенти с действителна МС се подобряват значително при прием на инжекции с витамин V_{12} , въпреки че е възможно разочароващите резултати да са повлияни от формата, дозата и честотата на прилагане на медикамента (виж Глава 11).

За изясняването на възможната връзка между V_{12} и МС днес учените се фокусират върху два въпроса:

1. Допринася ли дефицитът на V_{12} за развитието на МС? Според изследванията, хората, развили множествена склероза преди осемнадесетата си година, имат по-ниски нива на V_{12} от лицата, заболели като възрастни. Тъй като нивата на V_{12} не са свързани с продължителността на заболяването, според учените „тези находки подсказват специфична връзка между момента на възникване на първите неврологични симптоми на МС и метаболизма на витамин V_{12} “. [24] Те теоретизират, че дефицитът на V_{12} , който потиска способността на имунната система да се бори с вирусите и бактериите, е вероятно да направи някои хора по-уязвими към МС, като уврежда защитните им механизми срещу инфекциите, за които се подозира, че играят роля в генезата на МС.

Всички тези факти навеждат на мисълта за вероятната връзка между множествената склероза и дефицита на V_{12} .

2. *Затруднявали дефицитът на V_{12} възстановяването на увредената миелинова обвивка в резултат от МС?* Витамин V_{12} играе решаваща роля за образуването на миелина и изследванията разкриват, че организмът може да се нуждае от нормални и дори по-високи нива на V_{12} , за да компенсира увреждането, причинявано от МС. [25] Ако е така, пациентите с МС и ниски нива на V_{12} имат по-малки шансове за ремисия.

Всички тези сведения са доста предварителни и ние все още не знаем дали недостигът на V_{12} повишава риска от МС, както и дали възпрепятства ремисията при болните. Учените обаче би трябвало да насочат вниманието си към тези въпроси. Малко са болестите, поразяващи млади и здрави хора с такава жестокост, както множествената склероза, и ако се окаже, че V_{12} по някакъв начин е възможно да спомогне за предпазване от нея или за подобряване на състоянието след възникването ѝ, тази информация би била безценна за хиляди пациенти.

Междувременно ние настояваме всички пациенти с МС, независимо дали са с признаци на дефицит на V_{12} , да бъдат изследвани и подложени на дългосрочно пробно лечение с ежедневни инжекции с метил- V_{12} . Препоръчваме последното дори при отрицателни резултати от изследванията за дефицит, защото все още не познаваме докрай връзката между МС и метаболизма на V_{12} .

НА ВНИМАНИЕТО НА ЛЕКАРИТЕ: КАКЪВ Е КРАЙНИЯТ РЕЗУЛТАТ ОТ НЕЛЕКУВАНИЯ ИЛИ КЪСНО ОТКРИТ ДЕФИЦИТ НА V_{12} ?

Терминът, с който специалистите описват увреждането на гръбначния мозък вследствие на хроничен недостиг на витамин V_{12} , е „подостра комбинирана дегенерация“. Тя обикновено обхваща задната и страничните колони на гръбначния мозък (оттук и названието „комбинирано системно заболяване“). Терминът по традиция е запазен

за лезиите на гръбначния мозък, причинени от дефицит на витамин В₁₂.

Освен гръбначния стълб, недостигът на В₁₂ засяга и уврежда периферните нерви, мозъка и зрителните нерви. Продължителният дефицит води до подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък (ПКДГМ), но в много случаи първо се проявяват психиатрични, когнитивни и зрителни нарушения. Често се наблюдават промени в настроението и психиката, вариращи от слаба склонност за забравяне до тежка деменция и психоза.

Сред най-срещаните ранни симптоми на ПКДГМ са безчувственост и изтръпване (парестезия), затруднения в ходенето, проблеми с равновесието. Парестезията обикновено засяга крайниците, но може да се прояви и в торса, като създава обгръщащо или стягащо усещане в корема или гръдния кош.

Често се установяват анормални рефлексии и спастичност на мускулите. Пациентите съобщават за намалена сетивност за допир, болка и температура. Възможни са загуба на усещането за вибрации, промени в рефлексите на сухожилията, спазъм и екстензорен плантарен рефлекс (рефлекс на Бабински). Сетивните смущения предшестват моторните. Прогресирането на дефицита води до слабост на крайниците и атаксия. Продължителният нелекуван недостиг може да стигне до параплегия с различни степени на спастичност и контрахиране. Могат да бъдат засегнати спиноталамичните пътища, което се проявява като загуба на повърхностна сетивност под определено ниво на торса.

Психичните признаци на дефицит на витамин В₁₂ са често срещани и би следвало винаги да действат като сигнална лампичка. В някои случаи първият симптом може да е началната деменция. При преглед на очите и ретината може да се установи увреждане на зрителния нерв, намалена острота на зрението, загуба на периферното зрение и признаци на възпаление на нервите. Възможно е нарушението на зрението в резултат от очната невропатия да е най-ранното или единствено проявление на дефицита на В₁₂. Фактът, че зрителните евокирани потенциали могат да бъдат абнормни при пациенти с дефицит на В₁₂ без клинични признаци на зрително увреждане, показва, че преценката на зрителните пътища може да е важен елемент

от неврологичния преглед. Някои пациенти страдат и от автономна дисфункция, включително уринарно сфинктерни симптоми и импотентност.

Дефицитът на V_{12} води до разпадане на миелиновата обвивка, дегенерация на аксоните, инфилтрация на макрофаги и астроцитна глиоза. Процесът на разрушение приема формата на дифузна, неравномерна дегенерация на бялото вещество на гръбначния и главния мозък. Ранна находка е отокът на миелиновите обвивки, последван от по-големи поражения върху тъканите. Поразени са както миелиновите обвивки, така и осевите цилиндри. Увреждането започва в задните колони на долния шиен и горния торакален сегмент на гръбначния мозък и се разпростира надолу и нагоре от тази област, както и към страничните и предните колони. Тъй като лезиите са неправилно разпръснати в бялото вещество и не се ограничават до фибрите в задните и страничните колони, терминът „комбинирано системно заболяване“ (често използван за миелопатията, причинена от дефицит на V_{12}) е по-неточен от „подостра комбинирана дегенерация“.

[27]

Знаем, че това не е стандартна практика за повечето лекари, занимаващи се с множествена склероза. Витамин V_{12} обаче не е токсичен дори във високи дози, така че не представлява риск, освен за пациенти с редки алергични реакции или с още по-рядката болест на Лебер (при тях се наблюдават неблагоприятни реакции при приложение на цианокобаламин, виж Глава 11). Нещо повече — малък, но значим процент от пациентите с МС споделят, че се усещат много по-добре от терапията. В някои случаи подобрението е драстично, а понякога настъпва дори след години на инвалидизация. Ето защо според нас е разумно, предвид липсата на аргументи „против“, всеки пациент с МС да даде шанс на V_{12} . Така лекарите не само ще спасят живот, но и ще спестят огромни финансови средства на пациентите си и на обществото.

Забележка: Пациентите, които се лекуват от неврологично увреждане, причинено от дефицит на V_{12} , или използват високодозова терапия с V_{12} за МС или други неврологични заболявания, не бива да

използват цианокобаламин, а метил- V_{12} самостоятелно или в комбинация с аденозил- V_{12} (виж Глава 11).

През 2009 г. в „*Journal of the Louisiana State Medical Society*“ [26] беше публикуван случаят на 18 годишна девойка със значителни неврологични симптоми, но съвсем леки аномалии в кръвната картина и нормално ниво на серумен V_{12} .

Тя постъпила в спешното отделение с оплакване, че не може да ходи. От около месец изпитвала силна слабост в краката, предшествана от безчувственост, изтръпване и проблеми с равновесието. Симптомите и прогресирали до степен, в която се нуждаеш от проходилка, за да се придвижва вкъщи. Поради това не можела да посещава и училище. Оплакала се също от замъглено зрение, констипация и проблеми със задържане на урината.

Пациентката не била вегетарианка. Консумирала месо и месни продукти. По време на прегледа била емоционално „безизразна“ говорела монотонно и била слаба. Моторната сила в краката ѝ била забележимо намалена, а мускулите — атрофирали. Имала отслабена чувствителност под нивото на бедрата, както и нарушена сетивност в двете ходила.

Изследванията показали анемия с макроцитоза, но серумният ѝ V_{12} бил 415 $\mu\text{g/ml}$. Магнитнорезонансната томография на гръбнака разкрила демиелинизацията на предната част на гръбначния мозък, простираща се от долната част на шията (C7) до средата на гърба (T4). Физикалният преглед установил абнормни нервни реакции в областта. Кръвната ММК и хомоцистеинът ѝ били значително повишени (съответно 13 $\mu\text{mol/l}$ и 167 $\mu\text{mol/l}$). Освен това имала антители към вътрешния фактор — находка, свързваща се с пернициозна анемия.

Лекарите започнали терапия с V_{12} и съобщават, че след първата инжекция пациентката „стана по-будна, говорът ѝ се подобри и клонусът започна да намалява... Няколко дни по-късно, когато беше прехвърлена в центъра за рехабилитация, вече правеше малки стъпки с подкрепа и беше възвърнала голяма част от нормалните си когнитивни функции.“

Този случай показва защо пациентите, които са с признаци и симптоми на дефицит на V_{12} , се нуждаят от включването на

допълнителни маркери (ММК и хомоцистеин) в набора от изследвания. Серумният В₁₂ на пациентката е бил в горния край на сивата зона, което би накарало почти всички лекари да изключат дефицит на В₁₂. Въпреки това анемията, макроцитозата и тежките неврологични дефицити говорят именно за такъв проблем, а силно завишените ММК и хомоцистеин го потвърждават. Реакцията ѝ на терапията с В₁₂ доказва правилността на диагнозата, което е причината пробното агресивно лечение с инжекционен В₁₂ да е винаги показано при пациенти с признаци и симптоми за недостиг на В₁₂, дори лабораторните резултати да са противоречиви.

ГЛАВА 3 — БЕЛЕЖКИ

1. Roach, E., Steve, McLean., William, T. Neurologic disorders of В₁₂ deficiency. *American Family Physician* 1982, 25:111-115.
2. Heath, Thomas. Pernicious anemia: One man's journey through the baffling world of medical diagnosis. *Washington Post* Feb. 22, 2000, p. Z-12.
3. Schilling, R.F., Williams, W.J. Vitamin В₁₂ deficiency. Underdiagnosed, overtreated? *Hospital Practice* July 15, 1995, 47-54.
4. Wilhelm, H., Grodd, W., Schiefer, U., Zrenner, E. Uncommon chiasmal lesions: demyelinating disease, vasculitis, and cobalamin deficiency. *German Journal of Ophthalmology* 1993, 2:234-40.
5. Hotchkiss, J. Vitamin В₁₂ — A Controversial Vitamin (conference presentation). June 2001, *Society for Orthomolecular Medicine* San Francisco.
6. Kumar, S. Vitamin В₁₂ deficiency presenting with and acute reversible extrapyramidal syndrome. *Neurol India*, 2004, 52:507-509.
7. Kumar, S. Recurrent seizures: An unusual manifestation of vitamin В₁₂ deficiency. *Neurol India* (serial online) 2004 (cited 2010 Jan 19), 52:122-3. <http://www.neurologyindia.com/text.asp?2004/52/1/122/6721>.
8. Turner, M.R., Talbot, K. Functional vitamin В₁₂ deficiency. *Pract Neurol* 2009, 9:37-45.
9. Kalita, J., Misra, U.K. Vitamin В₁₂ deficiency neurological syndromes: correlation of clinical, MRI and cognitive evoked potential. *J Neurol* 2008, 255:353-9.

10. Matrana, M.R., Gauthier, C, Lafaye, K.M. Paralysis and pernicious anemia in a young woman. *J La State Med Soc.* 2009 Jul-Aug, 161(4):228-32.

11. Isajiw, G. To peg or not to peg: A case of a hospice referral for vitamin B₁₂ deficiency. *The Linacre Quarterly* 76(2) May 2009, 212–217.

12. Paul, I., Reichard, R.R. Subacute combined degeneration mimicking traumatic spinal injury. *Am J Forensic Med Pathol* 2009, 30:47-48.

13. Svenson, J. Case Report: Neurologic disease and vitamin B₁₂ deficiency. *American journal of Emergency Medicine* 2007, 25, 987.e3-987.e4.

14. Carmel, R., Watkins, D., Goodman, S.I., Rosenblatt, D.S. Hereditary defect of cobalamin metabolism (cblG mutation) presenting as a neurologic disorder in adulthood. *New England Journal of Medicine* 1988, 318(26):1738-41.

15. Trojano, M., Paolicelli, D. The differential diagnosis of multiple sclerosis: Classification and clinical features of relapsing and progressive neurological syndromes. *Neurological Sciences* 2001 Suppl 2:S98-102.

16. Schilling, R.F., Williams, W.J. Vitamin B₁₂ deficiency: Underdiagnosed, overtreated? *Hospital Practice* July 15, 1995, 47–54.

17. Ibid.

18. Norman, E.J. Cobalamin (vitamin B₁₂) deficient identified in young, Caucasian women. *Blood* 2000, 96(11):8b.

19. Payinda, G., Hansen, T. Vitamin B(12) deficiency manifested as psychosis without anemia. *American Journal of Psychiatry* 2000, 157:660-61.

20. Информация от лекар, публикувана в *Neurology and Neurosurgery Forum* в отговор на въпрос. На въпросите във форума отговарят лекари от *Cleveland Clinic* (една от големите болници в САЩ).

21. Goodldn, D.E., et al. Serum cobalamin deficiency is uncommon in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1994, 51:1110-14.

22. yvonnckai.blogspot.com/2010/11/service-dog.html

23. Kira, Jun-ichi, Tobimatsu, Shozo, Goto, Ikuo. Vitamin B₁₂ metabolism and massive dose methyl vitamin B₁₂ therapy in Japanese patients with multiple sclerosis. *Internal Medicine* 1994, 33:82-86.

24. Sandyk, R., Awerbuch, G.I. Vitamin B₁₂ and its relationship to age of onset of multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience* (England) Jul-Aug 1993, 71:93-9.

25. Kira, Jun-ichi, Tobimatsu, Shozo, Goto, Ikuo. Vitamin B₁₂ metabolism and massive-dose methyl vitamin B₁₂ therapy in Japanese patients with multiple sclerosis. *Internal Medicine* 1994, 33:82-86.

26. Matrana, M.R., Gauthier, C., Lafaye, K.M. Paralysis and pernicious anemia in a young woman. *J La State Med Soc.* Jul-Aug 2009, 161(4):228-32.

27. Adams and Victor's Principles of Neurology (2001), 7th Ed. Maurice Victor and Allan H. Ropper, Ch. 41 — Diseases of the Nervous System due to Nutritional Deficiency, pp. 1218, 1223; McGraw-Hill.

[1] Нашият псевдоним за пациентката, цитирана в статията. ↑

[2] В *Wintrobe's Clinical Hematology* (1999, 10th Ed., pp. 941–958) Г.Р. Лий пише: „Фактът, че някои пациенти с пернициозна анемия реагират на приложението на адренални кортикостероиди, говори и за възможен автоимунен механизъм в развитието на болестта. Докладваните реакции включват хематологично подобрене, повишена усвояемост на витамин B₁₂, хистологично подобрене на стомашната лигавица, поява на киселина и вътрешен фактор в стомашните сокове и намаляване на серумните титри антитела срещу вътрешния фактор“. ↑

[3] Въпреки че не е широко известна и документирана, автоимунната пернициозна анемия може да порази хора на двадесет, тридесет или четиридесет години. Тъй като лекарите са на мнение, че тя е типична за петото или шестото десетилетие от живота, рядко изследват по-младите, а приемат, че неврологичните им симптоми на недостиг на B₁₂ или пернициозна анемия са причинени от множествена склероза. ↑

[4] С термина евокиран (предизвикан) потенциал (ПП) в неврофизиологията се обозначават колебанията на потенциала в определен отдел на нервната система, възникващи в резултат на външно въздействие и намиращи се в относително строга временна връзка с него. ПП възниква на фона на спонтанната биоелектрична активност на мозъка. Биват: зрителни предизвикани потенциали (ЗПП), които могат да бъдат предизвикани след повтаряща се

фотостимулация с флаш, но обикновено се предпочитат т.нар. структурни стимули (патерни) — при демиелинизиращи заболявания се наблюдава забавена скорост на провеждане по зрителния нерв и свързаното с това удължаване на латентното време, което често не е съпроводено с голяма промяна във вълновата конфигурация на ЗПП; слухови предизвикани потенциали (СПП), които се делят на ранни — мозъчно стволни евокирани потенциали (МССПП), средно латентни и дълго латентни (корови) СПП; сомато-сензорни предизвикани потенциали (ССПП) се регистрират след периферно прагово електрическо дразнене, предизвикващо слаби мускулни контракции и разпространяващо се от периферните нерви до спиналния мозък, мозъчния ствол и кората на главния мозък. Интензитетът на стимула е от 5 до 15 mA, а продължителността му — 500 ms. Най-често се изследват ССПП от n. medianus и n. tibialis posterior, но могат да бъдат регистрирани и от всички останали нерви. — Бел.ред. ↑

ГЛАВА 4

НИМА СИ ГУБЯ УМА? КОГАТО ДЕФИЦИТЪТ НА В₁₂ ВОДИ ДО ПСИХИЧНИ НАРУШЕНИЯ

Дефицитът на важни нутриенти като фолиева киселина и витамин В₁₂ е очевиден рисков фактор както за увреждане на когнитивните функции, така и за депресия.

д-р К.Г. Готфрис [1]

Съвременните изследвания показват, че ниските нива на витамин В₁₂ са свързани с деменция и депресия... Дефицитът на В₁₂ се свързва също така с психоза, биполлярно разстройство и кататония.

д-р Глен Каталано
психиатър, и колеги [2]

Добивам ясното усещане, че ние, лекари, невролози, психиатри, се справяме зле с диагнозите и терапиите с В₁₂.

д-р Джон Домис [3]

В предходната глава обяснихме как недостигът на В₁₂ поражавя нервите, като разрушава защитната миелинова обвивка и нарушава комуникацията между клетките в мозъка и другите части на нервната система. Това увреждане, както отбелязахме, може да доведе до проблеми с равновесието, симптоми, наподобяващи МС, пронизващи

болки или безчувственост в стъпалата, дланите, ръцете и краката. Може също така да замъгли паметта, да предизвика когнитивни затруднения и дори да уподоби болестта на Алцхаймер.

Увреждането, причинено от дефицита на B_{12} , може да засегне нервната система и по други начини. Тъй като нервните клетки в мозъка контролират чувствата, мислите и поведението, дефицитът на B_{12} може да доведе до сериозни психични заболявания, включително депресия, параноя и дори шизофреноподобни симптоми. Недостигът на витамината не е причина за *повечето* психични заболявания, но видимо играе роля в голяма част от случаите, особено в тези с депресия или биполарно разстройство (маниакална депресия).

Един от проблемите е, че не знаем действителната честота на дефицит на B_{12} при психичните заболявания, защото повечето лекари не извършват скрининг и липсват големи изследвания, документиращи разпространението му. Проучванията в миналото показват, че честотата му, свързана с депресия, е около 20%, което е сигнификантна стойност, особено като се има предвид, че не се включват пациентите, попадащи в сивата зона.

Дефицитът на B_{12} може да доведе до сериозни психични заболявания, включително депресия, параноя и дори симптоми, наподобяващи шизофрения.

Мъж на средна възраст, щастлив и здрав през по-голямата част от живота си, радикално променя поведението си малко след петдесетия си рожден ден. Става хиперактивен, спи само по няколко часа на нощ. Развива странни полети на мисълта и грандиозни идеи, типични за хората в маниакалната фаза на биполарното разстройство.

След четири години получава и други симптоми — става тревожен и тъжен, спира да се храни, постоянно е уморен. Появяват с параноични мисли по отношение на жена му.

Накрая мъжът попада на нов лекар, който проверява нивото му на B_{12} и то се оказва толкова ниско, че изобщо не се открива в плазмата. По-нататъшните изследвания показват пернициозна

анемия (автоимунно заболяване) и новият лекар му назначава редовни инжекции с B_{12} .

„Психичното му състояние се подобри драстично в рамките на дни — съобщават д-р П. М. Вербанк и д-р О. Лебон в «*Journal of Clinical Psychiatry*». — Към края на първата седмица от терапията единственият останал симптом са параноичните заблуди“. Те също бавно отшумяват и напълно изчезват шест месеца след началото на лечението. [4]

Описаният по-горе пациент страда от биполарно разстройство, защото при толкова ниски нива на B_{12} мозъкът му не успява да функционира правилно. В този случай проблемът е резултат от пернициозната анемия, но и при хората с опасно ниски нива на B_{12} вследствие на други причини рискът от тежка депресия или биполарно разстройство е не по-малък.

В каква степен дефицитът на B_{12} може да повиши риска от сериозна, животозастрашаваща депресия? Учените от Националния институт по остаряването изследват група инвалидизирани жени над 65 годишна възраст и установяват, че недостигът на B_{12} удвоява риска от тежка депресия в тази група. Отбелязвайки, че това са независими жени, изследователите пишат: „Тревожен знак е, че установихме (значителна честота на депресия в резултат от дефицит на B_{12}) в тази група от населението“. [5]

В подобно изследване холандски учени правят скрининг за депресия на почти 4000 души в напреднала възраст, след което сравняват лабораторните резултати между лицата със симптоми на депресия и контролната група без симптоми. Учените съобщават, че депресивните нарушения са свързани с високите нива на хомоцистеин, с дефицита на витамин B_{12} и в по-малка степен на фолат. При отчитането на други фактори ефектите от хомоцистеина и фолата не са толкова изразени, но ниският B_{12} остава значимо свързан с депресията. [6]

Хората над 60 години са в най-висок риск от депресия поради дефицит на B_{12} , но всеки може да стане нейна жертва, независимо от възрастта. Нещо повече, дефицитът на B_{12} като че ли силно повишава риска от психотична депресия със стряскащи симптоми като

халюцинации и параноя. Учени, изследвали 53-ма пациенти с тежка депресия, установяват, че средната концентрация на V_{12} при лицата с психотична депресия е изключително ниска (92–176 pg/ml), докато пациенти с непсихотична депресия имат серумни нива между 156 до 310 pg/ml. [7] Всички, включени в проучването пациенти страдат от дефицит на V_{12} , като при някои резултатите са в сивата зона.

Тъй като психотичната депресия често тласка жертвите си към убийство или самоубийство, особено важно е лекарите да изследват всички пациенти с депресия и симптоми на психоза за недостиг на V_{12} . Своевременното лечение на психотичната депресия в резултат от дефицит на V_{12} може да доведе до почти незабавно възстановяване дори в най-тежките случаи.

В израелска болница по различно време постъпват две млади жени бедуинки със страхови халюцинации. Едната, осемнадесетгодишна, е убедена, че отвратително гигантско чудовище се опитва да я удуши. Другата, на двадесет и три години, чува заплашителни гласове и страда от дневни и нощни халюцинации с човешки образи, които се опитват да я наранят. И двете жени са потиснати, тревожни и измъчени от недостиг на сън. Лекувани са с антипсихотични медикаменти, но без ефект.

Лекарите в Университета „Бен Гурион“ измерват нивата им на V_{12} и установяват, че и двете страдат от силен недоимък. Интересното е, че при нито една от тях не се наблюдават кръвните аномалии, характерни за дефицит на V_{12} , явно защото диетата им е богата на фолат (който, както вече споменахме, може да маскира признаците на нисък V_{12} в кръвната картина).

И на двете жени е назначена терапия с инжекционен V_{12} . Едната се възстановява напълно след шест, а другата — след осем седмици. Към момента — една година по-късно — и двете приемат високи дози V_{12} през устата и нямат симптоми.

„Въпреки че тези жени не са вегетарианки — съобщават лекарите, — анализът на хранителния им режим показва, че той почива предимно на хляб, зеленчуци и консервирани храни и минимална консумация на месо и млечни продукти“. [8] Този режим е сходен с храненето на много вегетарианци и вегани в САЩ, които се

въздържат от месо и млечни продукти, както и на много хора, спазващи диети с ограничаване на месото, млякото и сиренето.

Депресията обаче не е единственото психично заболяване, причинявано от недостиг на V_{12} . Както отбелязахме в Глава 2, той може да доведе и до деменция, а проучванията и клиничните случаи, описани в литературата, показват, че дефицитът му може да предизвика също така налудности, халюцинации и други симптоми, наподобяващи шизофрения, obsесивно-компулсивни симптоми и широк кръг други психиатрични проблеми. Ето някои случаи, представени в медицински списания.

- Преди много години д-р Дж. Дейнс съобщава, че в собствената си практика на медицински директор на болница в Южна Африка успешно е лекувал осем жени с постпартална психоза, предизвикана от недостиг на V_{12} . (Постпарталната, или следродилната, психоза е разстройството на печално известната Андреа Йейтс, убила петте си деца, като състоянието се свързва с много други самоубийства и убийства). Възстановяването на пациентките го кара да препоръчва високи дози V_{12} на всички жени с постпартална психоза. „Ако постпарталната психоза не е предизвикана от липсата на V_{12} , препаратът няма да навреди — отбелязва той, — така че според мен трябва да се назначава възможно най-скоро при всички случаи“. [9] (Забележка: ние препоръчваме пациентите да се изследват преди началото на терапията, за да се определи дали симптомите действително са предизвикани или утежнени от дефицит на V_{12}).

- При прегледа на пациентка с тревожно и конверсионно разстройство (психиатрично нарушение, при което се смята, че пациентът конвертира емоционалния дистрес във физически симптоми като парализа или слепота) лекари в Австралия установяват, че тя изобщо няма психично заболяване, а физическо — дефицит на V_{12} , предизвикан от злоупотреба с диазотен оксид от газови патрони за уреди за разбиване на сметана „Whip-It“ (виж Глава 8). След три инжекции с V_{12} психичните и физическите симптоми изчезват почти напълно. [10] Случаят илюстрира необходимостта от скрининг на всички млади хора с психични симптоми или със съмнение за злоупотреба с наркотици.

- Лекари в Масачузетс, лекуващи двадесетгодишна жена със суициден опит отпреди три месеца, откриват причината за самоубийствените импулси: автоимунна пернициозна анемия. Сега жената приема редовни инжекции с V_{12} , които са излекували депресията и суицидните мисли. [11]

- Д-р Фредерик Коганс и колегите му съобщават за случая на мъж в напреднала възраст, развил внезапно тежка мания: убеден е, че родният му град организира голямо тържество в негова чест с участието на холивудски звезди. „Беше добил такава физическа енергия — разказват лекарите, — че шестима по-млади мъже едва го удържаха при приема в болницата“. Лабораторните изследвания показват драстично понижение на нивата на V_{12} и пернициозна анемия. След лечение с инжекции V_{12} се възстановява бързо и на контролния преглед шест месеца по-късно се чувства чудесно. [12]

Показателен факт е, че около 90% от пациентите, при които откриваме дефицит на витамин V_{12} в спешното отделение, приемат антидепресанти, което ще рече, че личните им лекари и другите специалисти не са разпознали дефицита като причина за депресията. В спешното рядко постъпват жени със следродилна депресия, защото те обикновено разчитат на помощ от гинеколозите си или изобщо не търсят такава. През 2006 г. обаче в спешното отделение дойдоха две жени с подобен проблем, и двете приемаха антидепресанти, и при двете беше установен недостиг на V_{12} . Гинеколозите им изобщо не бяха разгледали тази възможност, но без колебание им бяха предписали медикаменти. Едната пациентка бе толкова отчаяна, че съзнателно се беше блъснала с колата си в тухлена стена.

Рутинният скрининг на психиатричните пациенти може да помогне за откриването на сходни проблеми, и то значително преди намаляващите нива на V_{12} да доведат до психично заболяване, а тези хора са много повече, отколкото лекарите си дават сметка. В неотдавнашно изследване учените измерват серумния V_{12} на пациенти, приети в болница с психиатрични симптоми. (Трябва да отбележим, че всички пациенти с вече установен дефицит на V_{12} са *изключени* от проучването.) Пациентите са разделени на три категории: с нормален или висок V_{12} , с ниво под 400 pg/ml (което според много специалисти би трябвало да е нормата) и с ниво под 200 pg/ml (стойността, която в

САЩ се приема за долна граница на серумния V_{12} , въпреки че несъмнено е прекалено ниска).

От 115-те пациенти с депресия и други разстройства на настроението почти 1/3 се оказват с нива на V_{12} под първия праг от 400 pg/ml, а 7 — под 200 pg/ml, т.е. с изявен дефицит. От 34-те пациенти с нарушения от когнитивния спектър 1/5 показват ниво под 400 pg/ml, а 2-ма са под 200 pg/ml.

ИЗСЛЕДВАНИЯ, КОИТО МОГАТ ДА СПАСЯТ ПСИХИЧНОТО РАВНОВЕСИЕ НА МАЙКАТА И ЖИВОТА НА ДЕТЕТО

Необходими са още проучвания за честотата на дефицита на V_{12} при жените с постпартална (следоидилна) депресия или психоза. Убедени сме обаче, че всички жени със следородилни психични проблеми трябва да преминават скрининг, включително за серумен V_{12} и ММК в урина.

Бременността може драстично да влоши вече съществуващ недостиг на V_{12} , защото голяма част от запасите преминават към растящия плод, а пренаталните витамини съдържат само 16 μg V_{12} (за сравнение, за лечение на дефицит са необходими 1000 μg). Сред бременните в повишен риск са веганите и вегетарианците, жените с автоимунна пернициозна анемия или със синдроми на малабсорбция като болест на Крон (възпалително заболяване на червата) или цьолиакия, както и тези със стомашен байпас за намаляване на теглото, спазващите строги диети, страдащите от анорексия и булимия.

Но така или иначе, всяка жена, развила симптоми на психично заболяване след бременност, следва да премине скрининг за V_{12} . Много важно е лекарите да определят точно причините за постпарталната депресия или психоза (в някои случаи може да се дължи на дефицит на V_{12}), защото, както показва трагичният случай с Андреа Йейтс, тук може да е заложен живот.

Забележка: При резултати за серумен V_{12} в сивата зона също се налага лечение. Освен това лекарите трябва да знаят, че някои жени не могат да достигнат нормални нива на V_{12} с перорални добавки с високи дози V_{12} или други продукти без рецепта (лепенки, гелове и др.)

Учените отбелязват, че „цената на разстройствата на настроението и когнитивните нарушения за обществото е смайващо висока“, като само лечението на депресията в САЩ струва десетки милиарди долара годишно, а предвид евтините изследвания за дефицит на B_{12} и фолат: „Изследванията ни подкрепят необходимостта от ранно установяване на дефицита на B_{12} и фолат, преди да са се появили сериозни физически и психични симптоми“. [13]

В друго неотдавнашно проучване учените анализират лабораторните резултати на психиатрични пациенти и също измерват нивата на B_{12} в случайна извадка пациенти с документирано хранителни навици. Съобщават, че 20% от пациентите страдат от недостиг на витамин B_{12} (серумен $B_{12} < 200 \text{ pg/ml}$), а 10% — от тежък дефицит ($< 160 \text{ pg/ml}$). „Находките ни потвърждават, че дефицитът на витамин B_{12} не е рядкост при психиатричните пациенти дори при адекватен хранителен режим — заключват те и добавят: Възможно е действителната му честота да е още по-голяма, защото серумните нива могат да подценят истинската величина на недостига“. [14]

Аналогично, при изследването на 30 пациенти с обесивно-компулсивно разстройство д-р Х. Хермеш и колегите му установяват, че 20% от тях са с абнормно ниски нива на B_{12} . [15] Важно е да отбележим, че в тези проучвания не са включени пациенти с резултати за серумен B_{12} в сивата зона.

КОГА Е ОТКРИТА ВРЪЗКАТА МЕЖДУ B_{12} И ПСИХИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ?

Отговорът на въпроса е „преди повече от век“, което прави липсата на рутинен скрининг за дефицит на B_{12} при повечето пациенти с психиатрични симптоми още по-учудваща.

В своя статия д-р Мелвин Хектор и д-р Джон Бъртън отбелязват, че в началото на ХХ век лекарите откриват, че пернициозната анемия (една от формите на недостиг на B_{12}) причинява различни симптоми, сред които апатия, понижена способност за умствен труд, загуба на памет, безпокойство, раздразнителност, безразличие, емоционална нестабилност, дезориентация и объркване, намаляване на задръжките,

деменция, делириум, депресия, халюцинации, измислици, истерия, неврастения, параноя и мания. Тези психични проявления били наречени „мегалобластна лудост“, защото хората с уголемени еритроцити (макроцитоза), причинени от дефицит на V_{12} , като че ли често „полудявали“.

В края на 20-те години, когато лекарите за първи път се научават да лекуват пернициозна анемия с големи количества суров черен дроб, множество случаи показват, че при лекуваните с тази терапия пациенти намаляват и психичните симптоми. Подобни сведения за психиатрични симптоми, предизвикани от недостиг на V_{12} и успешно третирани с витамини, се появяват редовно през целия XX век. Въпреки това, в началото на следващия век, при наличието на над 100 години изследвания и документи, доказващи, че дефицитът на V_{12} води до психиатрични заболявания, много малко психично болни пациенти биват изследвани за дефицит, а само нищожен процент получава допълнително изследване на ММК в урина, което също подпомага диагнозата.

През 1989 г. по време на обучението си в колежа за медицински сестри един от авторите (Сали) анализира моделите на изследване на V_{12} в психиатрична клиника. От 31 пациенти, прегледани по време на проучването, само 7 (23%) са изследвани за серумен V_{12} , като *ниито един* от тях не е под 60 години. Осем от пациентите (26%) показват признаци на недостиг на V_{12} при микроскопско кръвно изследване, но на *ниито един* от тях не е назначен серумен V_{12} . Един пациент в напреднала възраст с параноя и деменция, който най-после е изследван и показва драстичен дефицит (107 pg/ml), всъщност е приет в клиниката година по-рано със същите симптоми, но по-късно е изписан, без никой да заподозре действителната причина за проблемите му. Когато при второто му посещение е поставена диагноза, вече е твърде късно да му се помогне. Той прекарва една година след първата си визита в хоспис, когато лекарите го описват като пациент с „параноична психоза с деменция и мултиинфарктна деменция“ — точно описание, само че не обяснява *защо* човекът страда от психоза и деменция, *ниито* дава решение за коригирането им, преди да са станали необратими. От останалите шестима пациенти,

изследвани за дефицит на V_{12} , трима са със серумни нива в сивата зона.

Поне през 1989 г. някои лекари все още от време на време тестват по-възрастните пациенти. Двадесет години по-късно, през 2010 г., не се прави универсален скрининг за V_{12} в психиатричните клиники. Към момента психиатричният пациент трябва да бъде щателно прегледан за прием и изследванията включват пълна кръвна картина, основен метаболитен панел и обширен скрининг за наркотици, но не и V_{12} или маркери за V_{12} .

Цената на тези пропуски, измерена в човешко страдание, е невъобразима. Стойността на разходите за здравни грижи, също е внушителна. Сравнете например цената на лечение с V_{12} (което, както вече споменахме, възлиза средно на 36 долара годишно) и тази на често предписваната терапия с Ativan (1134 долара годишно), Paxil (1303 долара годишно), Prozac (2331 долара годишно) или Risperdal (3388 долара годишно), без да броим цената на престоя в психиатричните клиники или многократните посещения в спешните отделения. Едно посещение в спешно отделение за медицински преглед преди постъпване в психиатрично отделение струва средно около 1600 долара. Дневните разходи за болничен престой на психиатрични пациенти в две клиники в Средния Запад варират от 1067 до 1368 долара, без да се включват таксите на психиатъра. Можете ли да си представите финансовите икономии за пациентите, застрахователните компании и държавата при своевременен скрининг, установяване и лечение на дефицита на V_{12} ?

При нас, в спешното отделение, постъпи жена с оплаквания от подуване в корема и болки в гърба. Не беше безизвестна сред лекарите си. Някои я мислеха за луда, други подозираха, че симулира психични и физически заболявания, за да си изпроси опиати.

Медицинската ѝ документация обаче говореше съвет друго. На жената бе поставен чревен байпас за намаляване на теглото преди петнадесет години, който беше увредил способността на организма ѝ да си набавя V_{12} . Четири години лабораторните изследвания показваха уголемени червени кръвни клетки — класически признак за дефицит на V_{12} . Беше преминала множество операции, много от които несъмнено съпроводени с диазотен оксид, които унищожават

запасите от V_{12} (виж Глава 8). Имаше установен хипотиреоидизъм, който често се открива заедно с автоимунната пернициозна анемия. Неврологичните и психиатричните ѝ симптоми — затруднено равновесие, безчувственост и изтръпване, нарушения в походка, депресия и тревожност — бяха симптоми на дефицит на V_{12} , взети като от учебник.

През изминалите три години тази тъжна и уплашена жена беше ходила при 13 различни лекари (общопрактикуващи, интернист, невролог, психиатър, гастроентеролог, редица лекари от спешни отделения), но нито един от тях не бе открил истинския проблем. Някои просто ѝ бяха изписали добавки с мултивитамини и фолиева киселина, защото бяха приели, че уголемените еритроцити са резултат от недостиг на фолат вследствие на непълноценно хранене или злоупотреба с алкохол. Други бяха решили, че всичко е „в главата ѝ“. И всички я бяха оставили да се мъчи в изтощителни болки както психични, така и физически, принуждавайки я да продължава да търси друго лекарство или лекар, който да я избави от страданието. Това най-после се случи в нашето спешно отделение, където изследвахме нивото ѝ на V_{12} и то се оказа 146 pg/ml — достатъчно ниско, за да обясни всички симптоми, които бяха съсипали цяло десетилетие от живота ѝ.

ПСИХИАТРИЧНИ СИМПТОМИ, КОИТО МОГАТ ДА БЪДАТ СВЪРЗАНИ С НЕДОСТИГ НА V_{12}

Забележка: Някои от тези симптоми се припокриват със симптомите на деменция (виж Глава 2).

Някои от най-често срещаните психиатрични симптоми, наблюдавани при хора с дефицит на V_{12} , са:

- объркване и дезориентация;
- загуба на памет;
- депресия;
- суицидни мисли;
- мания;
- тревожност;
- параноя;
- раздразнителност;
- апатия;

- промени в характера;
- неуместно сексуално поведение;
- налудности;
- халюцинации;
- насилствено и агресивно поведение;
- шизофренични симптоми;
- нарушения на съня;
- безсъние;
- промени във вкуса, обонянието, зрението и сетивно — моторните функции, които могат да бъдат погрешно взети за психиатрични проблеми.

Освен психични нарушения у хора, които досега не са имали такива, дефицитът на B_{12} може да причини драстично влошаване на симптомите на вече съществуващи психични заболявания. Лекарите често го приемат за „поредната фаза“ на състоянието или постоянно увеличават дозата на лекарствата, които с нищо не помагат на пациенти с недостиг на B_{12} .

През август 2010 г. приехме 46 годишна жена, докарана с линейка заради тежка психоза. Имаше диагностицирано психиатрично заболяване, вземаше множество медикаменти и неведнъж бе приемана и изписвана от психиатрични болници. В медицинската ѝ документация присъстваха биполярно разстройство и параноидно шизоафективно разстройство. Близките ѝ се безпокояха, че представлява опасност за себе си и околните. За личната ѝ безопасност се наложи да я ограничим физически по време на престоя в спешното отделение.

Трябваше да изключим дефицит на B_{12} . Лекарят нямаше желание да го прави, защото „вече има диагноза“ Въпреки това я изследвахме и установихме тежък недостиг на витамин. Серумният ѝ B_{12} беше 7 pg/ml. Имаше макроцитоза, но не и анемия, а нивото на еритроцитния фолат бе в норма. Интересно е, че серумната ММК също беше без особености (0,16 $\mu\text{mol/l}$), но хомоцистеинът ѝ беше силно повишен (90 $\mu\text{mol/l}$) (поредният пример за сериозните ограничения на изследването на ММК в серум, виж Глава 11).

Първата инжекция с B_{12} беше приложена още в спешното отделение, като бяха дадени указания на психиатричната клиника за

продължаване на терапията. Другите ѝ лекари също бяха уведомени, за да може лечението да продължи и извън болницата.

Този случай илюстрира нещо много съществено. Ако ви е поставена диагноза за психично заболяване или симптомите ви внезапно се влошат или завърнат след период на ремисия, важно е да се изключи дефицитът на B_{12} като възможна причина за развитието, дори лекарите да твърдят, че той няма нищо общо със заболяването ви. Както отбелязва психиатърът Сидни Уокър: „Наличието на една болест не ви предпазва от друга“. Напротив, психичните нарушения ви правят по-уязвими към недостиг на B_{12} , защото повишават риска от неправилно хранене или прием на медикаменти, нарушаващи метаболизма на B_{12} .

Ако новите ви симптоми действително са резултат от проблем с B_{12} , лечението им с психиатрични лекарства само ще помогне на уврежданията на мозъка и нервната система да продължат необезпокоявани с вероятно фатални последици. И обратното, коригирането на дефицита често води до бързо и драстично подобрене.

Някои психиатрични пациенти имат късмета да попаднат на лекари, които търсят основните причини за симптомите. Такъв беше случаят с мъж на средна възраст, който бе претърпял травма на главата преди десетки години, довела до промени в поведението, които лекарите му успешно контролираха с медикаменти.

Един ден мъжът внезапно изпаднал в летаргия и започнал да заваля думите. Когато го доведоха в спешното отделение, той беше в ступор, с признаци на депресия, странно забавени движения, безизразно като маска лице и абнормно забавена реч.

Определяйки състоянието му като кататонично, лекарите можеха да приемат, че проблемите са следствие от някогашната травма и просто да добавят още лекарства към досегашните или да го приемат в психиатрична болница, където да линее до края на дните си. Вместо това обаче те назначиха изследвания, откриха тежък недостиг на B_{12} и започнаха инжекционна терапия.

След две седмици в болницата беше докладвано, че мъжът „говори спонтанно с изречения, проявява широк диапазон от емоции и общува с другите пациенти... Движи се самостоятелно, с подобрен

баланс и координация... Не се наблюдават психотични и депресивни симптоми“. [17]

Подобен е случаят, описан от други колеги, на шизофреник с четиригодишна ремисия, който започва да проявява психотични симптоми след заболяване от пневмония. Лекарите са можели да обявят състоянието му за рецидив, но вместо това са измерили нивото на V_{12} и са установили, че е ниско. След петдневна терапия с V_{12} симптомите на пациента изчезват и той продължава нормалния си живот. [18]

ДА ПОЕМЕМ ИНИЦИАТИВАТА ЗА ИЗСЛЕДВАНИЯТА

Медицинското съсловие подценява ролята на V_{12} при психичните заболявания и рядко подозира подобно нарушение при пациенти с депресия, тревожност, биполарно разстройство и др. Затова, ако вие самите имате подобни симптоми или се грижите за съпруг/а, дете или друг близък с подобно заболяване, *от вас зависи да настоявате за подробни изследвания на V_{12}* . Надеждата ни е, че в близко бъдеще скринингът на V_{12} ще стане задължителен за всички психиатрични пациенти, но дотогава съдбата ви е във вашите ръце.

Медицинското съсловие подценява ролята на V_{12} при психичните заболявания.

Ако психиатърът ви не желае да назначи изследванията, може би трябва да се консултирате със семейния си лекар или други специалисти, за да намерите доктор, който ще го направи. (Случва се и обратното — психиатри да назначат изследвания на V_{12} , отказани от други лекари. Така например 51 годишната жена с множествена склероза, която развила сериозно психично заболяване и се опитала да скочи от кола в движение — за нея ви разказахме в предишната глава — получи правилната си диагноза именно от психиатър, след като всички други специалисти я бяха пропуснали.) Когато откриете лекар, готов да изследва вас или близкия ви за дефицит на V_{12} , изследванията непременно трябва да включват серумен V_{12} . *Не приемайте, че*

лекарят по презумпция ще го назначи, защото той не влиза в повечето стандартни панели за психиатрична оценка или преглед при прием в клиника.

Твърдо изисквайте необходимите изследвания и лечение — доживотно, ако се налага — при резултати под нормата и в сивата зона. Виждали сме твърде много пациенти, които страдат ненужно с месеци или години, въпреки че изследванията и терапията с В₁₂ могат напълно да излекуват психиатричните им симптоми. Защо да поемате рискове, когато залогът са собственото ви здраве и благополучие или тези на любим човек?

ГЛАВА 4 — БЕЛЕЖКИ

1. Gottfries, C.G., Late life depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2001, 251(Suppl 2):57-61.

2. Catalano, G., Catalano, M.C., O'Dell, K.J., Humphrey, D.A., Fritz, E.B. The utility of laboratory screening in medically ill patients with psychiatric symptoms. *Annals of Clinical Psychiatry* 2001, 13(3): 135–140.

3. Dommisse, J. Letter re „Case report: The psychiatric manifestation of В₁₂ deficiency“ *Primary Psychiatry* 1996, 3(1):50-5. Цит. в: www.johndommissemd.com

4. Verbanck, P., LeBon, O. Changing psychiatric symptoms in a patient with vitamin В₁₂ deficiency. *Journal of Clinical Psychiatry* 1991, 52(4):182-3.

5. Penninx, B.W., et al. Vitamin В₁₂ deficiency and depression in physically disabled older women: Epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *American Journal of Psychiatry* May 2000, 157(5):715-21.

6. Tiemeier, H., van Tuijl, H.R., Hofman, A., Meijer, J., Kiliaan, A.J., Breteler, M.M. Vitamin В₁₂ folate, and homocysteine in depression: The Rotterdam Study. *American Journal of Psychiatry* 2002, 159(12):2099-101.

7. Levitt, A., Joffe, R. Vitamin В₁₂ in psychotic depression. *British Journal of Psychiatry* 1988, 153:266-7.

8. Masaiha, R., Chudakov, B., Muhamad, M., Rudoy, I., Volkov, I., Wirguin, I. Cobalamin — responsive psychosis as the sole manifestation of vitamin В₁₂ deficiency. *Israeli Medical Association Journal* 2001, 3:701-3.

9. Daynes, G. Cyanocobalamin in postpartum psychosis. *South African Medical Journal* 1975, 49(34):1373.
10. Brett A. Myeloneuropathy from whipped cream bulbs presenting as conversion disorder. *Australia and New Zealand Journal of Psychiatry* 1997, 31(1):131-2.
11. Middleman, A.B., Melchiono, M.W. A routine CBC leads to non-routine diagnosis. *Adolescent Medicine* 1996, 7(3):423-6.
12. Goggans, F.C. A case of mania secondary to vitamin B₁₂ deficiency. *American Journal of Psychiatry* 1984, 141(2):300-1.
13. Catalano, G., Catalano, M.C, O'Dell, K.J., Humphrey, D.A., Fritz, E.B. The utility of laboratory screening in medically ill patients with psychiatric symptoms. *Annals of Clinical Psychiatry* 2001, 13(3):135-140.
14. Silver, H. Vitamin B₁₂ levels are low in hospitalized psychiatric patients. *Israeli Journal of Psychiatry and Related Sciences* 2000, 37(1):41-5.
15. Hermesh, H., Weizman, A., Shahar, A., Munitz, H. Vitamin B₁₂ and folic acid serum levels in obsessive compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavia* 1988, 78(1):8-10.
16. Hector, M., Burton, J. What are the psychiatric manifestations of vitamin B₁₂ deficiency? *Journal of the American Geriatric Society* 1988, 36:1105-12.
17. Catalano, G., Catalano, M.C., Roenberg, E.I., Embi, P.J., Embi, C.S. Catatonia: Another neuropsychiatric presentation of vitamin B₁₂ deficient? *Psychosomatics* 1998, 39(5):456.
18. Buchman, N., Mendelsson, E., Lerner, V., Koder, M. Delirium associated with vitamin B₁₂ deficiency after pneumonia. *Clinical Neuropharmacology* 1999, 22(6):356-8.

ГЛАВА 5

ИНСУЛТ, СЪРДЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ДРУГИ СЪДОВИ ПРОБЛЕМИ: ВРЪЗКАТА МЕЖДУ В₁₂ И ХОМОЦИСТЕИНА

Високият хомоцистеин може да повиши риска от инфаркт също толкова, колкото и високият холестерол.

Лаборатории АВВОТ [1]

Учените изследващи причините за сърдечносъдовите заболявания, се съсредоточават върху един конкретен виновник — рисков фактор, открит още преди 30 години, но доскоро пренебрегван от лекарите. Става въпрос за хомоцистеина: аминокиселина, която може да нанесе големи поражения върху сърдечносъдовата система. Високият хомоцистеин увеличава риска от коронарна болест на сърцето, инфаркт, инсулт, дълбока венозна тромбоза (образуване на кръвни съсиреци в дълбоките вени) и други смъртоносни съдови проблеми. Наричат хомоцистеина „холестеролът на следващия век“. [2]

Какво общо има това с витамин В₁₂? Много, защото В₁₂ позволява на друг нутриент — фолата, да превръща хомоцистеина в нетоксична аминокиселина. Когато нивото на В₁₂ падне до нездравословни нива, този процес се нарушава и хомоцистеинът рязко се покачва, успоредно с риска от сърдечен или мозъчен удар.

КАКВО Е ХОМОЦИСТЕИН И ЗАЩО Е ТОЛКОВА ОПАСЕН?

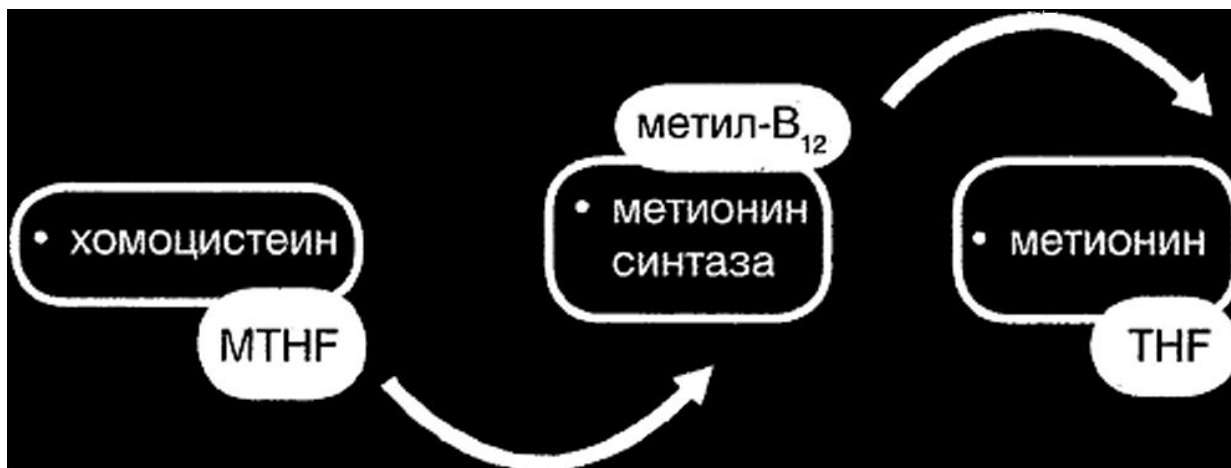
Историята на хомоцистеина започва с храната, която консумирате. Тя съдържа 20 аминокиселини, една от които е метионинът.

Организмът разгражда метионина на по-малки частици, една от които е молекула, наречена SАМе. SАМе от своя страна се разгражда на

по-малки субстанции, сред които е хомоцистеинът. Когато всичко работи, както трябва, този хомоцистеин бързо се рециклира обратно в метионин с помощта на витамин B_{12} и фолат по описаните по-долу пътища. Всички излишъци от хомоцистеин стигат до черния дроб, който ги разгражда с помощта на витамини B_{12} , B_6 и фолат. Но ако един от тези витамини не достига, нормалният цикъл се нарушава и хомоцистеинът се натрупва в кръвта.

ДВА ОСНОВНИ ЕНЗИМНИ ПЪТЯ ПРИ ЧОВЕКА

1. Първият път непрекъснато рециклира хомоцистеина (Hcy) обратно в метионин. Реакцията е много важна и за преобразуването на фолата: метилентетрахидрофолат (МТНФ) тетраhydroфолат (ТНФ).



При дефицит на B_{12} МТНФ се натрупва успоредно с повишаването на хомоцистеина. За тази реакция са необходими както ензимът *метионин синтетаза*, така и коензимът метил- B_{12} . Рециклирането на хомоцистеина е важно за изграждането на хиляди вещества и протеини, нужни за здравите клетки, тъкани и органи. Хомоцистеинът също така се детоксикира и става безвреден благодарение на процеса транссулфуриране, за който са необходими витамин B_6 , магнезий и SAMe.

2. За тази жизненоважна реакция са необходими и двата ензима — метилмалонин CoA мутаза и коензимът аденозил- B_{12} . При недостиг на витамин B_{12} се натрупва метилмалонова киселина, водеща до

абнормно производство на мастна киселина, за която се смята, че уврежда мембраните на невроните.



КАКВИ СА РИСКОВЕТЕ ОТ ПОВИШЕНИЯ ХОМОЦИСТЕИН?

Лекото или умереното повишаване на хомоцистеина може да е причинено от генетични дефекти или хранителен недостиг на B₁₂, фолат или B₆. То е независим рисков фактор за инсулт, инфаркт, тромбози и периферна съдова болест. Експертът по B₁₂ д-р Ралф Грийн отбелязва: „На всяко увеличение с 5 $\mu\text{mol/l}$ на общия плазмен хомоцистеин (приблизително 1 стандартно отклонение от средното за здравето население) съответства повишаване с около 40% на относителния риск от развитие на коронарна болест на сърцето. Това нарастване е сравнимо с риска, свързан със същото пропорционално увеличение на холестерола, и приравнява хомоцистеина и холестерола като рискови фактори за исхемична болест на сърцето“.

Относителният риск за церебралносъдова и периферна артериална болест, свързан с повишения хомоцистеин, изглежда по-висок дори от този за коронарна болест на сърцето. [4]

Това е опасно, защото хомоцистеинът, макар да е „положителен герой“, когато се преобразува бързо в полезни вещества, е „отрицателен“, ако не се разгражда. Прекомерните нива на хомоцистеин водят до загуба на еластичността на кръвоносните съдове, затрудняват разширяването им и увреждат вътрешната им стена. Това на свой ред позволява на холестерола, колагена и калция да се закрепват за вътрешните стени на кръвоносните съдове, образувайки лепкави отлагания, наречени атеросклерозни плаки. Плаките стесняват

артериите и значително повишават риска от смъртоносни заболявания като коронарна болест на сърцето, инфаркт, инсулт, микроинсулти (преходни исхемични атаки), тромботични инциденти (белодробна тромбоемболия и дълбока венозна тромбоза), стеноза на сънната и бъбречната артерия (стесняване), аневризми (издуване на увредени кръвоносни съдове). Освен това повишеният хомоцистеин променя биохимията в организма по начин, който, изглежда, съдейства за нарушение в кръвосъсирването. [3]

Високите нива на хомоцистеин увеличават риска от коронарна болест на сърцето, инфаркт, инсулт и други смъртоносни съдови заболявания. В₁₂ позволява на фолата да преобразува хомоцистеина в нетоксична аминокиселина.

Хомоцистеинът е също и „оксидант“, намаляващ производството на азотен оксид^[1], който е много важен за здравето и функционирането на кръвоносните съдове. Пониженият азотен оксид от своя страна се свързва с атеросклероза и високо кръвно налягане.

Първоначално учените се питаха дали високият хомоцистеин е причината или е, а просто страничен ефект на сърдечносъдовите заболявания. Изследванията обаче показват, че повишаването на хомоцистеина *предшества* възникването на болестта. [5] Това ясно говори, че той е не просто маркер на сърдечносъдовите заболявания, а активно допринася за болестния процес.

От високи нива на хомоцистеин страдат между 5 и 10% от населението и 30-40% от хората в напреднала възраст. [6] Колкото е по-възрастен човек, толкова по-висока е вероятността от повишен хомоцистеин. Като цяло по-високи нива се наблюдават при мъжете, отколкото при жените, и при пушачите, отколкото при непушачите, като значима роля играят и гените. Някои лекарствени средства също могат да повлияят на хомоцистеиновите нива, а също така увредената бъбречна функция. При хората без бъбречни проблеми обаче първоначалната причина, независимо от другите фактори, е ниското ниво на фолат и/или витамин В₁₂ или в по-малка степен ниските стойности на витамин В₆.

ЗАЩО ФОЛАТЪТ НЕ МОЖЕ ДА СЕ СПРАВИ САМ?

Все повече лекари осъзнават рисковете от високия хомоцистеин и ползите от терапията с фолиева киселина. За съжаление, малцина познават решаващата роля на витамин B_{12} за детоксикацията на хомоцистеина. Това е сериозен пропуск, защото хората с висок хомоцистеин често се повлияват пълноценно само при терапия и то с големи дози B_{12} . Причината — хората с дефицит на B_{12} не усвояват както трябва фолиевата киселина и в резултат на това голяма част от нея остава в недостъпна форма. Ето защо в програмата за понижаване на хомоцистеиновите нива задължително трябва да се включи изследване за недостиг на B_{12} и при необходимост — лечение.

Въпреки това много кардиолози предписват на пациентите си с високи нива на хомоцистеин единствено фолиева киселина, а много други допълват към терапията с фолиева киселина само мултивитамини с малки количества B_{12} . Това най-често е неефективно, защото няколко микрограма B_{12} не могат да коригират значителен дефицит. Ако нивото на хомоцистеина е високо, необходимо е лекарят ви да провери дали нямате дефицит на B_{12} . Правилното лечение на повишения хомоцистеин може да включва високи дози фолиева киселина, витамин B_{12} и витамин B_6 .

Джийн, 57 годишна жена, застрахователна агентка, спортува редовно, избягва цигарите, консумира богати на фолат храни, взема добавки с фолиева киселина, за да поддържа сърдечносъдовата си система в добро здраве, но в крайна сметка установява, че това не е достатъчно.

Тъй като Джийн имаше симптоми за дефицит на B_{12} , които бяха останали незабелязани от семейния и други лекари, ние назначихме няколко изследвания за нисък B_{12} . Измерихме и хомоцистеиновите нива. Всички резултати (B_{12} , ММК, хомоцистеин, гастрин и антипариетални антители) бяха далеч извън нормите.

Оказа се, че Джийн страда от автоимунна пернициозна анемия. Въпреки добавките от фолиева киселина и богатата на фолат храна, хомоцистеинът ѝ беше повишен заради недостига на B_{12} . Пълната ѝ кръвна картина бе нормална, защото кръвните клетки използваха

наличната фолиева киселина вместо V_{12} . (Затова и добавките с фолиева киселина могат да маскират дефицита на V_{12} .)

Макар кръвната картина да изглеждаше нормална заради фолиевата киселина и да бе успяла да заблуди предишните ѝ лекари относно действителната диагноза, клетките ѝ не можеха да използват фолиевата киселина, за да превръщат хомоцистеина в метионин — за този процес е нужен V_{12} . Затова нивата на хомоцистеин бяха толкова високи и увеличаваха риска от сърдечносъдови и други заболявания.

ЗНАЧИМА ВРЪЗКА

Колко е силна връзката между високия хомоцистеин и сърдечносъдовите заболявания? Преди няколко години на този въпрос решиха да отговорят израелски учени, сравнявайки нивата на хомоцистеина при хора, чиито бащи са преживели инфаркт, с нивата на контроли без подобна фамилна анамнеза. Освен това изследователите сравняват нивата на хомоцистеина при жители на Йерусалим, където честотата на инфаркти е висока, с нивата на жители на САЩ, където тя е по-ниска.

Учените установяват, че децата на жертви на инфаркт от мъжки пол имат значително по-високи нива на хомоцистеин от тези на контролната група. Когато анализират данните за всички участници в проучването, става ясно, че хората в горните 20% са доста по-изложени на риск да попаднат в групата „инфаркт при родител“ от другите.

Освен това при мъжете от Йерусалим се установяват много по-високи нива на хомоцистеин, отколкото при тези от САЩ — логично обяснение на по-голямата честота на инфарктите. Учените добавят, че разликата в хомоцистеиновите нива между мъжете от двете държави „може в голяма степен да се отдаде на по-ниските плазмени нива на витамин V_{12} (курсивът е наш. — Б.а.) сред израелското население“. [7]

В друго изследване, проведено в рамките на престижното и широкомащабно проучване „Лекарско здраве“ (Physicians Health Study) изследователите сравняват лекари, претърпели инфаркт в период от пет години, с контролна група със здрави сърца, и анализират нивата на хомоцистеин в кръвна плазма, взета в началото на проучването.

След като вземат под внимание фактори като възраст и тютюнопушене, учените съобщават: „Умерено високите нива на плазмен хомоцистеин са свързани с последващ риск от инфаркт на миокарда, независимо от другите коронарни рискови фактори“. Мъжете в горните 5% на хомоцистеиновите нива са с 3 пъти по-голям риск от другите да претърпят инфаркт. „Тъй като високите нива често са лесно коригиреми с витаминни добавки — заключават учените, — хомоцистеинът може да се смята за независим, подлежащ на промяна рисков фактор“. [8]

Още по-забележителни открития се появиха преди няколко години в *New England Journal of Medicine*. Норвежки учени проследяват 587 пациенти с установена коронарна болест на сърцето и съобщават, че от подложените на лечение пациенти в рамките на 5 години умират 11%. „Установихме ясно степенувана зависимост между плазмените нива на хомоцистеина и общата смъртност“, се казва в статията, като в групата с нисък хомоцистеин смъртността е около 4%, а в тази с висок — близо 25%. Значимата връзка се запазва дори след контрола за други рискови фактори.

„Резултатите ни — пишат авторите, — би следвало да послужат като силен допълнителен стимул за започване на интервенционални проучвания за понижаваща хомоцистеина терапия“. [9] Същото важи за сходните резултати от друго изследване на над 400 пациенти с инфаркт или нестабилна ангина. При него смъртността от кардиологични проблеми в дългосрочен план е 2 пъти по-висока при пациентите в горните 2 квинтила на хомоцистеиновите нива, отколкото при останалите. [10]

Още доказателства за рисковете от високия хомоцистеин се съобщават в един метаанализ (проучване, събиращо данни от многобройни изследвания, за да се повиши статистическата значимост). Д-р Дейвид Уолд и колегите му анализират 72 генетични изследвания с оглед ефектите от обща генетична вариация, водеща до повишаване на хомоцистеиновите нива, както и 20 проспективни изследвания на връзката между серумното ниво на хомоцистеина и риска от заболяване. „Генетичните и проспективните изследвания нямат едни и същи потенциални източници на грешки, но дават сходни, високозначими резултати, ясно показващи причинно-следствена връзка

между хомоцистеина и сърдечносъдовите заболявания“ — заключават учените. [11]

Изследванията показват, че високият хомоцистеин е заплахата и при младите хора. Неотдавнашно мащабно проучване установи, че повишеният хомоцистеин почти удвоява риска от инсулт при жени на възраст между 15 и 44 години. „Нарастването на риска от инсулт е сходно с това от пушенето на кутия цигари дневно“, коментират изследователите. [12]

Тази информация се потвърждава от десетки други изследвания, сочещи високия хомоцистеин като един от най-големите рискови фактори за сърдечносъдови заболявания, установявани някога. За щастие, едновременно той е и лесно лечим проблем, като терапията може да даде резултат почти веднага. Скорошно изследване, продължило само осем седмици, измерва ефектите от терапия само с фолиева киселина, само с V_{12} и с комбинация от фолиева киселина плюс V_{12} за понижаване на хомоцистеина при пациенти, претърпели исхемичен мозъчен удар. Учените установяват, че и трите подхода дават ефект, но „комбинираната терапия е с най-забележителен резултат, като понижава общия плазмен хомоцистеин с 38,5%“. [13] Британско изследване пък установява 23% намаляване на хомоцистеина след шестседмично лечение с фолиева киселина и V_{12} . [14] Данните показват, че повечето хора, които се придържат към витаминния режим, постигат впечатляващи резултати.

Изследванията показват, че високият хомоцистеин е заплахата дори и при младите хора.

ПОМАГА ЛИ РЕДУКЦИЯТА НА ВИСОКИТЕ НИВА НА ХОМОЦИСТЕИН?

Краткият отговор е почти със сигурност — да. Тъй като интересът на медицинската общност към ролята на хомоцистеина за сърдечносъдовите заболявания е нов, лекарите все още събират информация относно ефективността на терапията за понижаване на нивата му. Някои изследвания не показват ефект от намаляването на хомоцистеина, но данните от други сочат, че лечението значително може да понижи риска от смърт или инвалидност. Ето някои открития:

- Швейцарски учени предлагат хомоцистеин-понижаваща терапия на половината от 553-ма пациенти след ангиопластика заради стеноза (стесняване) на коронарната артерия. След година учените докладват, че честотата на „значимите неблагоприятни събития“ (смърт, нефатални инфаркти и необходимост от повторна ангиопластика) е по-ниска с 1/3 в лекуваната група. [15]

- В друго шестмесечно двойно сляпо изследване (проучване, при което нито лекарят, нито пациентът знае прилаганата конкретно на него терапия) същите швейцарски учени дават фолиева киселина, В₁₂ и В₆(комбинация, която наричат „фолатна терапия“) или плацебо на 205 пациенти след успешна ангиопластика на коронарната артерия. Съобщават, че честотата на рестеноза (повторно стесняване на артерията след ангиопластиката) е значително по-ниска в третирана група, отколкото в плацебо — групата (19,6% срещу 37,6%), както и че при тези пациенти се налага повторна процедура на същата лезия над 2 пъти по-рядко. „Това нескъпо лечение — заключават учените, — с минимални странични ефекти трябва да се има предвид като допълваща терапия при пациенти, подложени на коронарна ангиопластика“. [2] [16]

- Ирландски учени изследват пациенти с генетичното заболяване хомоцистинурия, което води до изключително високи нива на хомоцистеина. Обикновено половината от хората с този проблем претърпяват инфаркт или друг „съдов инцидент“ още до тридесетата си година. Учените поставят 158 пациенти на хомоцистеин-понижаваща терапия и съобщават, че при средна възраст от 42 години 12 пациенти са имали общо 17 епизода на белодробна емболия, сърдечен инфаркт, дълбока венозна тромбоза или други сериозни съдови проблеми. „Без лечение трябваше да очакваме 112 съдови инцидента“, отбелязват авторите. [17] Сходно изследване, проведено от австралийски учени, докладва за 90% намаляване на сърдечносъдовите инциденти при пациенти с хомоцистеинурия, подложени на терапия за редукция на хомоцистеина. [18]

ЗАЩО ТРЯБВА ДА СЕ ЧАКА 30 ГОДИНИ?

Сърдечносъдовите заболявания са водещата причина за смърт в страната и основна причина за инвалидизация. През 2009 г. приблизително 785000 американци са претърпели нов инфаркт, а около 470000 са имали рецидив. Центровете за контрол и превенция на

заболяванията (CDC) отбелязват: „Приблизително на всеки 25 секунди един американец претърпява коронарен инцидент, а на всяка минута един умира от такъв“. [19] Затова е непонятно, че откриването на връзката между хомоцистеина и сърдечносъдовите заболявания преди повече от четири десетилетия не предизвика лавина от научни изследвания и усилия за лечение.

Откъде идва тази пропаст между откритията и практическото им приложение? В отговора са замесени политика, алчност и невежество.

През 60-те години на XX век д-р Килмър Маккъли, патолог в Медицинския факултет на Харвардския университет, изследвал група деца, претърпели инсулти или тромбози — проблеми, които обикновено свързваме с възрастните. Тези деца, както се оказва, имали вродени метаболитни нарушения, водещи до изключително високи нива на хомоцистеина, които от своя страна значително увеличавали риска от сърдечносъдови проблеми, типични за възрастните хора.

Докато изследвал тези деца, д-р Къли се запитал дали веществото — хомоцистеинът — не е виновно за ранните инсулти и атеросклерозата и при възрастните. Дали индивидите, които получават инфаркт на четиридесет години или инсулт на петдесет — десетилетия преди обичайната възраст при по-малко уязвимите хора — имат някаква форма на наследствено метаболитно нарушение, също като децата с инсулт и атеросклероза? От събраните данни Маккъли стига до заключение, че възрастните, при които нивото на хомоцистеин е повишено по някаква причина (неправилно хранене, лоша усвояемост, веганство, стомашно-чревни операции и др.) или тези с генетична предразположеност, която ги прави податливи на дефицит на фолат, витамин В₁₂ или витамин В₆, може би са в значително по-висок риск за сърдечносъдови заболявания. Според него елементарната витаминна терапия може да спаси много от тези хора от инфаркт, инсулт и тромбоза.

Маккъли обявява своите заключения пред медицинския свят през 1969 г. По това време обаче лекарите твърдо провъзгласяват друго вещество — холестерола — за основен рисков фактор за сърдечносъдовите заболявания, към което се насочват всички средства за научни изследвания и парите на фармацевтичните компании. Когато Маккъли заявява, че холестеролът не е главният виновен за сърдечните заболявания, веднага бива охулен. „Лабораторията ми беше

преместена в друга част на болницата — разказва той. — Беше ми дадено да разбера, че трябва да търся подкрепа другаде“. Той напуска Харвард, а изследванията му потъват в прах, въпреки че той тихо продължава кръстоносния си поход за информиране на света относно връзката между хомоцистеина и сърдечносъдовите заболявания.

Днес, над тридесет години по-късно, тази връзка е доказана от учени по целия свят, а старите колеги на Маккъли признават, че той е изпреварил времето си. „Наблюдаваме лавина от публикации — казва Маккъли. — Всеки месец излизат 20–30 статии. Според една статистика, която видях, към момента има над 1500 публикации за хомоцистеина и съдовите заболявания на сърцето“. [20] „Изследванията на д-р Маккъли са повратна точка в здравната наука — пише списание *Journal of Longevity*. — Без неговата упоритост въпреки критиките на колегите му, тази страна на сърдечносъдовото здраве — влиянието на хомоцистеина — можеше да остане скрита и много случаи на проблеми с кръвообращението да бъдат загадка и до днес“. [21]

Учени във Великобритания и Норвегия изследват 89 мъже на възраст от 35 до 67 години с установена коронарна болест на сърцето, за да проверят дали пероралният прием на витамини от група В ще окаже ефект върху състоянието на артериите им. След осемседмична терапия с фолиева киселина и В₁₂ нивата на хомоцистеин при тях падат значително в сравнение със сходната контролна група, приемаща плацебо. Освен това артериите на мъжете, приемащи витамини, се разширяват по-ефективно в отговор на кръвотока. Тези находки според авторите „подкрепят схващането, че понижаването на хомоцистеина чрез добавки с витамин В може да намали сърдечносъдовия риск“. [22]

Тези проучвания са вълнуващи, защото показват, че витаминната терапия за понижаване на хомоцистеина — евтина, проста и безопасна — може значително да снижи риска от сърдечносъдови заболявания. Нещо повече, в тези изследвания се използват ниски дози перорален В₁₂, който е по-нискоефективен от високите дози В₁₂, прилагани при пациенти с установен дефицит. Освен това, те използват обикновени таблетки, а не таблетки за смучене или инжекции, и цианокобаламин, а не биоактивната форма метилкобаламин.

За съжаление, повечето съвременни изследвания не включват резултати за серумен В₁₂ в сивата зона и не назначават ММК в урина, а и двете би следвало да са част от бъдещите проучвания, за да могат

учените докрай да разберат ролята на V_{12} в това уравнение. Но като се има предвид, че терапиите с фолиева киселина, V_{12} и V_6 на практика не са свързани с никакви опасности, хората, които установят, че имат висок хомоцистеин, не бива да поемат никакъв риск.

„Винаги съм изпитвал личен интерес към сърдечните заболявания — пише д-р Тед Мичъл в статия за седмичника «USA Today». — Дядо ми почина на петдесет и няколко години от масивен инфаркт. Това определено е «положителна» фамилна анамнеза за коронарна болест на сърцето.“

По-рано Мичъл се чудел защо роднините му, при които нямало видими рискови фактори както тютюнопушене, високо кръвно налягане, диабет, висок холестерол или затлъстяване — са в таргета на сърдечносъдовите заболявания в ранна възраст. После прочел за хомоцистеина и решил да се изследва. И гледай ти — той се оказа силно повишен. „Благодарение на прочетените материали той променя начина си на живот и всеки ден приема добавки с фолиева киселина, V_{12} и V_6 “. „С радост мога да кажа — пише той, — че сега нивото ми на хомоцистеин е нормално“.

Докато много методи на лечение на сърдечносъдови заболявания включват потенциално опасни лекарства и операции, това е един от случаите, в които очакваната честота на значими неблагоприятни ефекти е нулева. Нещо повече, макар областта на сърдечносъдовата медицина да изобилства от противоречия, по този въпрос конвенционалните и холистичните лекари са напълно единодушни. За да покаже универсалността на препоръчвания протокол за лечение, голяма фармацевтична компания обяснява: „Хомоцистеинът може лесно да се контролира с осигуряването на фолиева киселина, витамин V_6 и витамин V_{12} в количества, превишаващи препоръчителния дневен прием“. [24] Трудно могат да се намерят много примери, в които фармацевтични гиганти ни съветват да приемем витамини!

Макар още да не знаем кой и в каква степен ще се повлияе добре, хомоцистеин-понижаващата терапия може да се окаже една от най-силните и елементарни превантивни мерки, които да приложим за хората в риск от сърдечносъдови заболявания. В момента казваме на пациентите: „Спрете да пушите, движете се, отслабнете, намалете холестерола си“, но всъщност 1/4 от жертвите на инфаркт нямат нито един от тези рискови фактори. [25] Аналогично, хиляди хора ежегодно

претърпяват инсулти, тромбози или други подобни проблеми в млада възраст, макар да изглеждат съвършено здрави. Много от тях носят често срещани генетични вариации, които предизвикват опасно повишаване на нивата на хомоцистеина. Особено при тях ранното и точно изследване за висок хомоцистеин и нисък V_{12} може да е разликата между ранната смърт и здравето и дълголетието.

В спешното отделение на канадска болница постъпил 21 годишна жена, [26] страдаща от смъртоносен проблем, нетипичен за младата ѝ възраст: тромб в бъбречна вена. Проблемът рядко се среща дори в напреднала възраст, като обикновено се появява при пациенти с бъбречна трансплантация или след силен удар в коремната област.

Младата пациентка обаче е с 2 рискови фактора за съдово заболяване. Първо, неотдавна започва да приема орални контрацептиви, които леко повишават опасността от тромбоза. Второ, има много висок хомоцистеин и нисък серумен V_{12} (140 ng/l), което говори за сериозен дефицит. По-нататъшните изследвания показват, че е хомозиготен носител на мутация на гена MTHFR (метилентетрахидрофолат редуктаза), което се свързва с повишени нива на хомоцистеина при 10% от населението.

Лекарите съветват жената да прекрати приема на контрацептиви, назначават ѝ медикаменти за разтваряне на съсирека и започват терапия с фолиева киселина и V_{12} както перорално, така и инжекционно. С времето нивото на хомоцистеина ѝ забележимо намалява и почти със сигурност това редуцира риска от бъдещи тромбози.^[3]

Ако ранното изследване на хомоцистеин се възприеме рутинно, възможно е подобни животозастрашаващи съдови инциденти при младите хора да станат значително по-редки. Причината е, че ще можем да идентифицираме стотици хиляди хора, които да се лекуват с витамини в съвсем ранна възраст, преди да са започнали да развиват лезии на кръвоносните съдове, водещи до преждевременни инфаркти, тромбози и инсулти. Установяването на дефицит на V_{12} , свързан с повишаването на хомоцистеина, ще има и огромни благоприятни последствия за здравето по принцип.

ПОВЕЧЕ ОТ ПРОСТО СЪДОВ РИСК

В тази глава се фокусираме предимно върху пагубните ефекти от високия хомоцистеин върху сърцето и кръвоносните съдове. Той обаче може да увеличи и риска от други сериозни, даже фатални медицински проблеми. Повишеният хомоцистеин днес се свързва със:

- когнитивни нарушения (затруднено мислене);
- деменция;
- болест на Алцхаймер;
- депресия;
- дефекти на невралната тръба на плода (поради висок хомоцистеин при майката).

Освен това предварителните данни насочват към връзка между високия хомоцистеин и:

- възпаление на дебелото черво;
- остеопороза;
- възрастова пресбиопия (далекогледство);
- усложнения на диабет тип I и II. [27]

Въпреки това в практиките си на лекар и медицинска сестра не наблюдаваме кардиолозите да включват B_{12} в назначаваните изследвания. Нещо повече: малцината, които изследват хомоцистеина, обикновено лекуват високите му нива само с фолиева киселина. Не виждаме и интернисти и общопрактикуващи лекари да изследват B_{12} и хомоцистеин, въпреки че назначават многобройни липидни профили за холестерол. В същото време виждаме стотици кардиологични пациенти, на които са предписани високи дози фолиева киселина, но не и B_{12} .

През пролетта на 2010 г. в спешното отделение с болки в гърдите постъпи Боб — 56 годишен изпълнителен директор на компания. Той вече беше преживял един инфаркт, имаше неинсулинозависим диабет, гастроезофагеален рефлукс, депресия и пет стента на сърцето. Последните два бяха поставени само шест седмици по-рано.

Кръвната му картина беше на границата на анемията, еритроцитите бяха с нормални размери. Оплакваше се от безчувственост и изтръпване в краката, но лекарите му бяха казали, че тези симптоми се дължат на диабета. Приемаше инхибитори на протонната помпа от пет години, антидепресант от три години,

медикаменти за понижаване на холестерола и мултивитамици, предписани от кардиолога — от пет години.

Боб имаше множество симптоми за дефицит на V_{12} и висок резултат за риск от дефицит на кобаламин (виж Приложение М). След като прегледа документацията от предишните му посещения, хоспитализации и извънболнични лабораторни изследвания, лекарят забеляза, че никога не му е правен скрининг за V_{12} и хомоцистеин, и му назначи серумен V_{12} , ММК и хомоцистеин.

Лабораторните резултати показаха нормална бъбречна функция и идеален липиден профил, но сериозен дефицит на V_{12} (серумният му V_{12} беше 198 $\mu\text{g/ml}$) и силно повишен хомоцистеин (27 $\mu\text{mol/l}$). Находките показваха нелекуван дефицит на V_{12} , причинил хиперхомоцистинемия, водеща до тежки проблеми с коронарните артерии и влошено здраве.

ВИСОКИЯТ ХОМОЦИСТЕИН И БРЕМЕННОСТТА: РИСКОВЕ ЗА МАЙКАТА И ДЕТЕТО

Дотук говорихме за рисковете от високия хомоцистеин за сърцето на възрастния индивид, но той може да увреди и нероденото дете. Също така може да допринесе за развитието на често срещано и потенциално фатално сърдечносъдово усложнение при бременната.

Добре известно е, че високия хомоцистеин при бременните се свързва с повишен риск от дефекти на невралната тръба (виж Глава 6). Затова на бременните се предписват добавки от фолиева киселина, но би трябвало те да са комбинирани и с витамин V_{12} .

Освен това високите нива на хомоцистеин при майката са значителен рисков фактор за прееклампсия — потенциално фатално усложнение на бременността, характеризиращо се с високо кръвно налягане, отичане на дланите и лицето и белтък в урината. Едно изследване, базиращо се на кръвни проби, взети в началото на бременността при 56 жени, които впоследствие развили тежка прееклампсия през бременността, са сравнени с контролна група без подобни усложнения. В пробите на жените, страдащи от прееклампсия, са открити значително по-високи нива на хомоцистеин, отколкото при останалите, като в горните 25% рискът е почти 3 пъти по-висок, отколкото при другите. [28]

ХОМОЦИСТЕИНЪТ И БЪБРЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Група хора, които почти винаги развиват опасно високи нива на хомоцистеин, са тези в краен стадий на бъбречна недостатъчност. Техните бъбреци вече не функционират и целият им организъм е сериозно увреден, но с помощта на диализа могат да водят относително нормален живот години наред. Хомоцистеинът обаче силно увеличава риска от инсулт, инфаркт и други съдови проблеми.

Повечето лекари се опитват да понижат хомоцистеина при пациентите на диализа с високи дози фолиева киселина, защото фолатът в храната е най-значимият предиктор на нивото на плазмения хомоцистеин при пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност. Както обаче отбелязахме, фолиевата киселина не може да се справи с хомоцистеина, ако липсва достатъчно количество витамин B_{12} .

Ето защо не е учудващо, че добавките с фолиевата киселина при пациенти с бъбречна недостатъчност рядко водят до нормализиране на хомоцистеина. За да се установи дали включването на витамин B_{12} в терапията ще повиши ефективността ѝ, неотдавна беше проведено проспективно изследване с 24 пациенти на диализа с нормални или високи нива на фолат и B_{12} . Те получаваха или стандартната терапия (фолиева киселина, витамин B_6 и малки дози перорален B_{12}), или стандартната терапия с добавен инжекционен B_{12} .

Учените установиха, че инжекционният B_{12} намалява нивото на хомоцистеин средно с 32%, въпреки видимо достатъчните запаси на пациентите. „Най-значима беше реакцията при пациентите с по-високи базови концентрации на плазмения хомоцистеин“, пишат авторите и заключават: „Въпреки терапията с високи дози фолиева киселина, много вероятно е пациентите със сериозна и упорита хиперхомоцистеинемия да реагират на включването на хидроксикобаламин (B_{12}), независимо от серумните концентрации на витамин B_{12} “. [29]

Подобно проучване в Япония обхваща 21 пациенти на хемодиализа, разпределени на случаен принцип в групи за терапия с фолиева киселина, комбинация от фолиева киселина и инжекционен B_{12} и комбинация от фолиева киселина, витамин B_6 и инжекционен B_{12} . След три седмици учените съобщават, че „терапията доведе до нормализиране на хомоцистеина на гладно при всички 14 пациенти, лекувани с комбинация от метилкобаламин (B_{12}) и добавки от фолиева

киселина, независимо от включването или не на витамин В₆“, и добавят: „Ползата от метилкобаламина за понижаването на плазмения хомоцистеин при пациенти на хемодиализа беше забележителна“, [30]

Налице са също и доказателства, че хомоцистеинът, освен че уврежда кръвоносните съдове, посредством съвсем различен механизъм действа и като силен уремичен токсин, нарушаващ нормалните функции на клетката. [31] Тези сведения би трябвало да накарат специалистите, лекуващи пациенти с бъбречни заболявания, да следят нивата им на хомоцистеин и ММК^[4] и при първите признаци за проблем да назначават перорална фолиева киселина и високи дози метил-В₁₂. По наше мнение всички диализирани болни би следвало да получават таблетки за смучене с високи дози В₁₂ и/или инжекции. Това, което все още не ни е известно (понеже няма проведено и публикувано подобно изследване), е дали обикновените таблетки и таблетките за смучене с метил-В₁₂ са толкова ефективни, колкото инжекциите (при едно и също количество и честота на приложение). Проучванията в тази насока ще са от голяма полза за пациентите с бъбречни заболявания.

Д-р Алесандра Перна и колегите ѝ изтъкват, че при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност се наблюдава „висока смъртност, която в голяма степен се дължи на сърдечносъдови заболявания: 9% годишно, което се равнява на 30 пъти по-висок риск, отколкото в общото население, като дори след корекция за възрастта, смъртността от сърдечносъдови заболявания остава 10 до 20 пъти по-висока. [32] Наложително е — заради всички страдащи от бъбречни заболявания и техните семейства — да проучим вероятната роля на хомоцистеина за тази космическа честота на заболяванията на сърцето и кръвоносните съдове, както и възможния ефект на инжекционния В₁₂ за намаляване на сърдечносъдовия риск при тези пациенти“.

Връзката между бъбречната недостатъчност и високия хомоцистеин впрочем повдига и други интересни въпроси, които би трябвало да привлекат вниманието на учените. Един от тях малко напомня на „кокошката и яйцето“: Кое е първо — бъбречното заболяване или високият хомоцистеин, наблюдаван при пациентите на диализа? Повишеният хомоцистеин уврежда стените на вените и артериите в целия организъм, включително на бъбреците. Каква част от пациентите, които по принцип са склонни към високи хомоцистеинови нива, в края на краищата развиват бъбречна недостатъчност, защото

излишъкът от това вещество уврежда бъбреците им години наред? Лекарите очакват да установят висок хомоцистеин при пациенти с бъбречна недостатъчност, но никога не се замислят над вероятността хомоцистеинът да не е страничен ефект, а виновник за проблема.

ИЗВОДЪТ: АКО СТЕ В РИСК, ИЗСЛЕДВАЙТЕ СЕ

Предвид доказателствата, че високият хомоцистеин е важен рисков фактор за съдови заболявания при млади и стари, за нас е повече от ясна необходимостта от рутинен скрининг на всички хора с риск от сърдечносъдови проблеми. Убедени сме, че изследването на хомоцистеина трябва да е стандарт при хората в напреднала възраст, бременните и всички носители на някои от следните рискови фактори:

- диабет тип I или II;
- продължителна употреба на медикаменти, които биха могли да повишат нивата на хомоцистеина, включително някои лекарства за понижаване на липидите, метформин, леводопа, антиконвулсанти и може би андрогени;
- бъбречна недостатъчност;
- автоимунни заболявания;
- заболявания на щитовидната жлеза;
- който и да е от рисковите фактори за дефицит на V_{12} .

Ако имате наднормено тегло или хиперлипидемия, не позволявайте на лекаря си да пропусне изследването за хомоцистеин само защото „вече знае причините за сърдечносъдовите ви проблеми“. Някои лекари са на мнение, че затлъстяването и високите липиди са достатъчно обяснение, но наличието на тези рискови фактори не изключва възможността и за други.

Необходимо е пациентите с висок хомоцистеин да се изследват и за дефицит на V_{12} и да се лекуват със стандартни дози фолиева киселина и витамин B_6 и високи дози V_{12} . Дори тези в горната граница на установените норми би трябвало да се подложат на хомоцистеин-понижаваща терапия, защото нива само с 12% над горната граница вече са свързани с трикратно увеличение на риска от инфаркт. [33]

Терапията е без нежелани ефекти, защото витамините са напълно безвредни и струват само няколко долара. Липсата на правилно лечение

или изследване за недостиг на V_{12} обаче може да е много опасна — както за здравето, така и за портфейла ви.

В статия, публикувана в „Thrombosis Journal“ [34] през 2009 г., лекари описват случая на 27 годишен мъж, постъпил в чикагска болница с оплакване от постоянна и прогресираща слабост в единия долен крайник, безчувственост и нарушена сензитивност в двата крака.

На втория ден след постъпването, все още без поставена диагноза, той съобщава за силна болка в гърдите, задух и обилно потене. От направената ЕКГ се констатира инфаркт и пациентът е подложен на спешна ангиопластика. Хирургът открива голям тромб в лявата коронарна артерия и поставя стент.

Лекарите назначават на пациента аспирин, антикоагулант и други кардиологични медикаменти. На следващия ден ехокардиографията показва намалена функция на лявата камера на сърцето с 45%. Въпреки успешното поставяне на стента, мъжът продължава да се оплаква от затруднено дишане и задух.

Компютърната томография на гърдния кош разкрива множество малки тромби в датата част на левия бял дроб. Кръвните изследвания показват макроцитна анемия и повишен нископлътностен холестерол (LDH) — класически признаци на дефицит на V_{12} . Серумният му V_{12} се оказва твърде нисък (158 pg/ml), а серумният фолат е в норма. Хомоцистеинът е силно завишен — 150 $\mu\text{mol/l}$.

На този етап вече го изследват за пернициозна анемия. Установява се положителен резултат за антителата към вътрешния фактор и е назначена терапия с V_{12} . Седем дни след инфаркта повторната ехокардиограма показва нормална функция на лявата камера. След 10-дневна терапия хомоцистеинът е значително намален — от 150 $\mu\text{mol/l}$ до 12,9 $\mu\text{mol/l}$. Неврологичните признаци и симптоми постепенно се подобряват и след дехоспитализацията е прехвърлен във физиотерапевтичен център за рехабилитация с оглед не само на претърпелия сърдечносъдов инцидент, но и поради първоначалните неврологични проблеми, причинени от тежкия хроничен дефицит на V_{12} .

Малко лекари вземат под внимание връзката на V_{12} с хомоцистеина при пациенти с кардиологични или оклузивни съдови проблеми.

Случаи, подобни на описания, не са рядкост. Напротив, подобни инциденти с големи тромби вследствие на пернициозна анемия се докладват в световен мащаб. [35-38] Въпреки това малко лекари вземат предвид връзката между V_{12} и хомоцистеина при пациенти с кардиологични или оклузивни съдови проблеми. Ето защо от пациента и неговите близки зависи да бъдат твърди и да настояят за изследване на V_{12} и хомоцистеин.

НОВ ПОГЛЕД КЪМ ОБОГАТЕНИТЕ ЗЪРНЕНИ ХРАНИ

Много храни в Съединените щати и Канада се обогатяват с фолиева киселина, а Великобритания работи върху въвеждането на подобна програма. Неотдавна британски учени проведоха изследване, обхващащо 53-ма здрави възрастни, на които са назначени увеличаващи се дози фолиева киселина за шестмесечен период. В началото на проучването нивата на хомоцистеина им спадат, като реакция от нутриента, но с увеличаването на дозата на фолиевата киселина хомоцистеинът започва да намалява по-малко в отклик на този витамин и повече — в отклик на V_{12} .

Това според учените „подказва, че една политика на обогатяване с фолиева киселина и витамин V_{12} , а не само с фолиева киселина, вероятно ще е много по-ефективна за понижаване на концентрациите на хомоцистеина и потенциална полза за намаляване на риска от съдови заболявания“. [39]

Едва наскоро учените започнаха да изследват потенциалните вредни ефекти от добавянето на фолиева киселина в зърнените закуски при недостиг на V_{12} . Понусами Сараванан и Читранджан С. Яджник отбелязват, че Канада въвежда задължителното обогатяване с фолиева киселина през 1997 г., но оттогава насам случаите на дефицит на V_{12} са се увеличили. „Освен това, за същия период са се утроили случаите на дефекти на невралната тръба, дължащи се на дефицит на V_{12} “. [40] В

САЩ данните от Третото национално проучване на здравето и храненето (проведено след обогатяването с фолиева киселина) показва, че при недостиг на V_{12} високата фолиева киселина се свързва с анемия и когнитивни нарушения при хора в напреднала възраст. В Изследването на майчиното хранене в Пуна, Сараванан и Яджник показват, че „децата, родени от майки с комбинация от висока фолиева киселина и нисък V_{12} , са по-затлъстели в торса и са с инсулинова резистентност“.

Те цитират изследвания, показващи, че дефицитът на V_{12} се увеличава в страните със задължително обогатяване с фолиева киселина и засяга всички възрасти. „Спешно са необходими проучвания върху честотата на дефицит на V_{12} по време на бременността и при жени в детеродна възраст, както и за ефектите от добавки с V_{12} “, допълват британските учени. Обогатяването на храните с V_{12} може би звучи добре, но не е толкова лесно. За разлика от фолиевата киселина, V_{12} се усвоява трудно и биха били нужни много големи количества, за да се коригира дефицита. Съществува и проблемът с настоящия препоръчителен дневен прием на витамин V_{12} , който по наше мнение е прекалено нисък за поддържане на здравето и превенция на заболяванията. И накрая, в САЩ се използва цианокобаламин вместо активната форма на V_{12} (метилкобаламин). Докато не бъдат решени тези проблеми, смятаме, че обогатяването с V_{12} би било голяма загуба на икономически ресурси и само би вдъхнало фалшиво чувство за защитеност у много хора.

Освен това, ако ви бъде назначена терапия за понижаване на хомоцистеина, настоявайте първо за базови изследвания на V_{12} и ММК в урина. Както вече отбелязахме, фолиевата киселина коригира анемията и макроцитозата (уголемените кръвни телца), които много лекари следят по отношение дефицита на V_{12} , но ни най-малко не преустановява неврологичните увреждания вследствие намалелите запаси от V_{12} . Ето защо, ако страдате от значим недостиг, а не изследвате нивата си на V_{12} , фолиевата киселина може да маскира симптомите и да позволи неврологичните последици, включително невропатия, деменция и психични заболявания, да напреднат до необратима степен. Същевременно може да не успеете да понижите

достатъчно хомоцистеина си, което означава постоянен риск от съдови заболявания.

Типично за учебниците по хематология е следното предупреждение на хематолога, А. Антъни: „Когато назначавате фолиева киселина, уверете се, че няма недостиг на В₁₂. Неразпознаването на дефицита (на В₁₂) като етиология (източник) на неврологичното заболяване и лечението му с фолат са сериозно отклонение от повелята *primum non nocere* (преди всичко, не вреди)“. [42]

Също толкова важно е, че изследването за В₁₂ ще помогне на лекаря да пригоди хомоцистеин-понижаващата терапия към индивидуалните ви потребности. В някои случаи са достатъчни високи дози перорален В₁₂, в други се налага инжекционна форма. Лекарят не може просто да отгатне какво количество В₁₂ е достатъчно за вас или да разчита на продуктите, продавани като медикаменти за понижаване на хомоцистеина.

ГЛАВА 5 — БЕЛЕЖКИ

1. Abbot Laboratories,
http://vww.abbott.com.my/t_healthy_main.html
2. „Hot health tips“ USC Care Medical Group,
<http://usc.edu/health/uscp/hhtsuddenheart.html>
3. Nygard, O., Nordrehaug, J.E., Refsum, H., Ueland, P.M., Farstad, M., Vollset, S.E. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 1997, 337:230-6.
4. Carmel, R., Green, R., Rosenblatt, D.S., Watkins, D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology* 2003, (1):62-81.
5. O'Callaghan, P., Graham, I. Update on homocysteine. Heartwise (Irish Heart Foundation), Winter 2000.
6. Booth, G.L., Wang, E.E. Preventive health care 2000 update: Screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Canadian Medical Association Journal* 2000, 163(1):21-9.
7. Kark, J.D., Sianreich, R., Rosenberg, I.H., Jacques, P.F., Selhub, J. Plasma homocysteine and parental myocardial infarction in young adults in Jerusalem. *Circulation* 2002, 105(23):2725-9.

8. Stampfer, M.J., Malinow, M.R., Willett, W.C., Newcomer, L.M., Upson, B., Ullmann, D., Tishler, P.V., Hennekens, C.H. *Journal of the American Medical Association* 1992, 268(7):877-81.

9. Nygard, O., Nordrehaug, J.E., Refsum, H., Ueland, P.M., Farstad, M., Vollset, S.E. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine* 1997, 337:230-6.

10. Stubbs, P.J., Al-Obaidi, M.K., Conroy, R.M., Collinson, P.O., Graham, I.M., Noble, M. Effect of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Gradation* 2000, 102:605-10.

11. Wald, D.S., Law, M., Morris, J.K. Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *British Medical Journal* 2002, 325:1202.

12. Kittner, S.J., Giles, W.H., Macko, R.F., Hebei, J.R., Wozniak, M.A., Wityk, R.J., Stolley, P.D., Stem, B.J.m., Sloan, M.A., Sherwin, R., Price, T.R., McCarter, R.J., Johnson, C.J., Earley, C.J., Buchholz, D.W., Malinow, M.R. Homocysteine and risk of cerebral infarction in a biracial population: The stroke prevention in young women study. *Stroke* 1999, 30(8):1554-60; „Study links vitamin B deficiency to risk of stroke in younger women“ *Doctor's Guide*, August 30, 1999, <http://www.docguide.com>

13. Sato, Y., Kaji, M., Kondo, I., Yoshida, H.M., Satoh, K., Metoki, N. Hyperhomocysteinemia in Japanese patients with convalescent stage ischemic stroke: Effect of combined therapy with folic acid and mecobalamine. *Journal of the Neurological Sciences* 2002, 202(1-2):65-8.

14. MacMahon, M., Kirkpatrick, C., Cummings, C.E., Clayton, A., Robinson, P.J., Tomiak, R.H., Liu, M., Kush, D., Tober, J. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases* 2000, 10(4):195-203.

15. Schnyder, G., Roffi, M., Flammer, Y., Pin, R., Hess, O.M. Effect of homocysteine lowering therapy with folic acid, vitamin B(12), and vitamin B(6) on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. The Swiss Heart Study: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2002, 288(8):973-9.

16. Schnyder, G., Roffi, M., Pin, R., Flammer, Y., Lange, H., Eberli, F.R., Meier, B., Turi, Z.G., Hess, O.M. Decreased rate of coronary restenosis

after lowering of plasma homocysteine levels. *New England Journal of Medicine* 2001, 345(22):1593-600.

17. Yap, S., Boers, G.H., Wilcken, B., Wilcken, D.E., Brenton, D.P., Lee, P.J., Walter, J.H., Howard, P.M., Naughten, E.R. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2001, 21(12):2080-5.

18. Ueland, P.M., Refsum, H., Beresford, S.A., Vollset, S.E. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000, 72:324-32.

19. Статистиката е взета от Центровете за контрол и превенция на заболяванията (Centers for Disease Control and Prevention), февруари и „Месец на сърцето“ в САЩ: <http://www.cdc.gov/features/heart-month>

20. Цитатите са взети от разговора на Dr. McCully с Richard Passwater, Ph.D., в NutritionFocus.com, http://www.nutritionfokus.com/nutrition_library/homocysteine.html и от Bucco, Gloria „Kilmer McCully, M.D., connects homocysteine and heart disease“, *Nutrition Science News*, July 1999.

21. Yutsis, P. Homocysteine or cholesterol: Which is more deadly? *Journal of Longevity*, <http://www.journaloflongevity.com/JOLWeb/Archives/86/deadly.html>

22. Chambers, J.C., Ueland, P.M., Obeid., O.A., Wrigley, J., Refsum, H., Kooner, J.S. Improved vascular endothelial function after oral B vitamins. An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 2000, 102:2479-83.

23. Mitchell, Tedd. At the heart of a family mystery. USAweekend.com, Feb. 25, 2001.

24. http://www.abbott.com/my/t_healthy_main.html

25. Ibid.

26. Случаят на тази жена откриваме в: Chan. H.H.W., Douketis, J.D., Nowaczyk, M.J. Acute renal vein thrombosis, oral contraceptive use and hyperhomocysteinemia. *Mayo Clinic Proceedings* 2001, 76:212-214.

27. Информацията почива на: Herrmann, W., Knapp, J.P. Hyperhomo-cysteinemia: A new risk factor for degenerative diseases. *Clinical Laboratory* 2002, 48:471-81; Krumdieck, C.L., Prince, C.W. Mechanisms of homocysteine toxicity on connective tissues: Implications for the morbidity of aging. *Journal of Nutrition* 2000, 130(2S Suppl):365-S-

368S; Romagnuolo, J., Fedorak, R.N., Dias, V.C., Bamfonh, F., Teltscher, M. Hyperhomocysteinemia and inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in a cross-sectional study. *American Journal of Gastroenterology* 2001, 96(7):2143-9; Kark, J.D., Selhub, J., Bostom, A., Adler, B., Rosenberg, I.H. Plasma homocysteine and all cause mortality in diabetes. *The Lancet* 1999, 353:1936-7; Agullo-Ortuno, M.T., Albaladejo, M.D., Parra, S., Rodriguez-Manotas, M., Fenollar, M., Ruiz-Espejo, F., Tebar, J., Martinez, P. Plasmatic homocysteine concentration and its relationship with complications associated to diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta* 2002, 326(1-2):105-12.

28. Cotter, A.M., Molloy, A.M., Scott, J.M. Daly, S.F. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001, 185(4):781-5.

29. Elian, K.M., Hoffer, L.J. Hydroxocobalamin reduces hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease. *Metabolism* 2002, 51(7):881-6.

30. Koyama, K., Usami, T.M., Takeuchi, O., Morozumi, K., Kimura, G. Efficacy of methylcobalamin on lowering total homocysteine plasma concentrations in haemodialysis patients receiving high-dose folic acid supplementation. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2002, 17(5):916-22.

31. Pema, A.F., Castaldo, P., Ingross, D., De Santo, N. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor, is also a powerful uremic toxin. *Journal of Neurology* 1999, 12:230-40.

32. Ibid.

33. Chambers, J.C., Ueland, P.M., Obeid, O.A, Wrigley, J., Refsum, H., Kooner, J.S. Improved endothelial function after oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine. *Circulation* 2000, 102:2479-83.

34. Melhem, A., Desai, A., Hofmann, M.A. Acute myocardial infarction and pulmonary embolism in a young man with pernicious anemia — induced severe hyperhomocysteinemia. *Thromb J* 2009, May 13, 7:5.

35. Calera, A., Mora, J., Kotler, M., Eiger, G. Pulmonary embolism in a patient with pernicious anemia and hyperhomocysteinemia. *Chest* 2002 Oct., 122(4):1487-8.

36. Kupeli, E., Cengiz, C., Cila, A., Karnak, D. Hyperhomocysteinemia due to pernicious anemia leading to pulmonary

thromboembolism in a heterozygous mutation carrier. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008 Jul., 14(3):365-8.

37. Leemann, B., Boughanem, N., Schnider, A. Ischemic, an uncommon complication of Biermer disease (pernicious anemia). *Rev Neurol* (Paris). Oct. 2006, 162(1):1007-10.

38. Goette, A. et al. Aortic thrombus and pulmonary embolism in a patient with hyperhomocysteinemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* Jul., 2006, 3(7):396-9.

39. Quinlivan, E.O., McPartlin, J., McNulty, H., Ward, M., Strain, J.J., Weir, D.G., Scott, J.M. Importance of both folic acid and vitamin B₁₂ in reduction of risk of vascular disease. *Lancet* 2002, 359(9302):227-8.

40. Saravanan, P., Yajnik, C.S. Role of maternal B₁₂ on the metabolic health of the offspring: a contributor to the diabetes epidemic? *Br J Diabetes Vasc Dis* 2010, 10:109-114.

41. Ibid.

42. Antony, A.C. Megaloblastic anemias. B.R. Hoffman, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3rd ed., 2000, Philadelphia: Churchill Livingstone.

[1] Азотният оксид не бива да се бърка с упойващото вещество диазотен оксид — райски газ. Звучат подобно, но нямат връзка помежду си. ↑

[2] Едно по-ново изследване (Lange, et al., *New England Journal of Medicine*, 2004), заключаващо, че добавките с витамин В са неефективни за предотвратяване на рестенозата, е подвеждащо, защото учените всъщност установяват, че пациентите с повишен хомоцистеин — основната група, за която се очаква ефект от терапията — действително показват намаляване на случаите на рестеноза. Същото важи за жените (при които има по-висок риск от пернициозна анемия) и диабетиците (които са в повишен риск от недиагностициран дефицит на B₁₂ поради приема на метформин, понижаващ нивата на B₁₂, както и защото при хората с диабет тип I има по-голяма опасност от други автоимунни нарушения, каквото е пернициозната анемия). Следователно, в трите групи, в които е най-вероятно да се наблюдава висок хомоцистеин и/или нисък B₁₂, витаминната терапия наистина редуцира честотата на възникване на рестеноза въпреки недостатъчните количества на прилагания B₁₂. Това ясно показва

необходимостта от скрининг на пациентите за определяне на индивидуалните им потребности и разработването на логични и подобрени планове за лечение. Освен това, трябва да се анализират изследванията, при които се използват различни форми на V_{12} (не цианокобаламин), както и различни пътища за подобро усвояване. ↑

[3] Тя така и не постига съвсем нормални нива, което лекарите ѝ отдават на неспазване на режима на фолиева киселина, но причината може да е и преминаването от инжекционен V_{12} към ниски дози перорален V_{12} (25 mcg). По наше мнение, предвид генетичното предразположение на пациентката, тя би следвало да остане на инжекции с V_{12} през целия си живот. Шест месеца след терапията серумният V_{12} е едва 255 ng/l (255 pg/ml) при референтни стойности 180–500 ng/l, което говори, че все още се нуждае от инжекциите. Случаят е пример за недостатъчно лечение на дефицит на V_{12} . Може да се опита и с ежедневни таблетки за смучене с високи дози V_{12} , но пациентът трябва да е под наблюдение. Може да се използва и комбинация от високодозови таблетки за смучене и инжекции на всеки два месеца. ↑

[4] При пациенти с бъбречна недостатъчност би трябвало да се изследва ММК в урина, а не в серум. Серумната ММК може да даде фалшиво високи стойности при пациенти с такъв проблем, както и при претърпелите значителна кръвозагуба или дехидратация. ↑

ГЛАВА 6

ИЗГУБЕНИТЕ ДЕЦА: КОГАТО ДЕФИЦИТЪТ НА В₁₂ ВОДИ ДО ПРОБЛЕМИ В РАЗВИТИЕТО И ОБУЧЕНИЕТО

Симптомите се проявиха не при мен, а при бебето ми. Резултатът беше необратимо мозъчно увреждане на кърмачето ми.

Майка с дефицит на В₁₂

Ако сте родител, най-голямата ви грижа е да защитите детето си. Колкото и да сте внимателни обаче, има една опасност, която може да ви убегне: рискът детето ви да страда физически и психично от дефицит на В₁₂. Ниските нива на този витамин увреждат тежко мозъка на стотици деца годишно, а новите изследвания показват, че е възможно при хиляди други да се развиват субклинични умствени дефицити.

В някои случаи децата получават необратими мозъчни увреждания заради вродени дефекти на метаболизма на В₁₂, които лекарите не успяват да открият. В други случаи виновни са фактори от заобикалящата среда, най-вече храната. Най-честата причина за недостиг на В₁₂ при бебетата и малките деца е хранителният дефицит при майката, който обикновено предизвиква симптоми у кърмачето между четвъртия и осмия месец. [1] За съжаление, лекарите знаят твърде малко както за придобитите, така и за вродените проблеми с В₁₂. Много от родителите също не си дават сметка, че кърменето на бебето и здравословното хранене в по-късна възраст не са гаранция.

По ирония често най-старателните майки поставят децата си в най-голям риск.

Лиса започва да се усмихва, да сяда и да казва „мама“ и „тата“ точно навреме, но когато става на осем месеца, нещо сериозно се обърква.

Спира да говори. Не иска да се изправя и да взема играчки. Преставя да реагира с усмивка и гукаме на хората около себе си. Скоро вече дори не сяда без чужда помощ. Ръцете ѝ се гърчат като змии — признак, че дефицитът на V_{12} засяга мозъка и нервната ѝ система, фиксира хората с очи, но не мести поглед, когато те се движат. Тя е слаба и нисичка, а главичката ѝ — твърде малка за възрастта.

Докато момиченцето се влошава пред очите им, лекарите ѝ най-вероятно претеглят множество диагнози — аутизъм, синдром на Рет, болест на Тай-Сач, тумор, инфекция. Те обаче пропускат една елементарна възможност, с което едва не я лишават от шанс за нормален живот.

На четиринадесет месеца родителите ѝ я завеждат при нов лекар, който обръща внимание на факта, че детето е кърмено от майка — вегетарианка, приемаща твърде малко животински храни, съдържащи V_{12} . Стойностите за V_{12} на майката са 226 pg/ml (в нормата според лабораторията, но в действителност „в сивата зона“, както неколнократно посочихме); нивата на самата Лиса са твърде ниски. Незабавната терапия с V_{12} значително подобрява симптомите на Лиса и тя бързо наддава на ръст и тегло. Девет години по-късно лекарите съобщават, че се развива напълно нормално. [2]

Лиса дължи функциониращия си мозък и тяло на този лекар, който забелязва и започва агресивно лечение на дефицита на V_{12} тъкмо навреме, за да предотврати трайно увреждане. Ако и той подобно на колегите си, бе пропуснал диагнозата, Лиса вероятно щеше да остане умствено изостанала и прикована към инвалидна количка до края на живота си.

Най-често срещаната причина за дефицит на V_{12} при бебета и малки деца е хранителен дефицит при майката.

Други майки и деца обаче нямат този късмет. През ноември 2009 г. получихме електронно писмо от майка от Средния запад, чието бебе, Меган, започва да проявява признаци на забавено развитие от шестмесечна възраст. Лекарите ѝ, незапознати с дефицита на V_{12} , решават да „чакат и наблюдават“, смятайки, че става дума за форма на церебрална парализа, дали ще надрасне симптомите, или може би ще развие аутизъм.

Месеците минават, а Меган все така пропуска важни етапи от развитието си и постепенно линее. Това продължава седем месеца.

На тринадесет месеца и половина Меган е насочена към специалист по детско развитие, който назначава допълнителни изследвания. Магнитнорезонансната томография показала атрофия (свиване) на мозъка — класически признак на дефицит на V_{12} при най-малките. Профилът за органични киселини в урината показва значително повишена ММК и тежък недостиг на V_{12} . Това кара лекарите да изследват серумния ѝ V_{12} , който се оказва само 64 pg/ml, и хомоцистеинът, който е силно повишен — 46 $\mu\text{mol/l}$.

За съжаление, за разлика от детето, което описахме по-горе, Меган никога няма да се възстанови напълно. Мозъкът и нервната ѝ система са увредени трайно и повече от вероятно е да се нуждае от грижи през целия си живот. В момента тя е на две години и седем месеца, все още не може да ходи и да говори и получава миоклонични гърчове. Говори на бебешки и се придвижва, като се държи за мебелите, което е типично за развитието на деветмесечно бебе.

Пагубните последици са резултат от кърменето при недиагностициран дефицит на V_{12} от страна на майката на Меган, която макар и не вегетарианка, страда от недоимък, неустановен от гинеколога ѝ. Защо? Защото повечето лекари не изследват V_{12} при бременните и кърмещите жени, което е огромна и скъпоструваща грешка.

Майката на Меган отбелязва, че няма никакви симптоми — което е забележително, предвид тежестта на дефицита (серумен V_{12} от 140

pg/ ml). Въпреки че това може да се сметне за субклиничен дефицит (виж Глава 11), той ясно показва, че ниските серумни нива на V_{12} при бременните и кърмещите жени не са в състояние да се погрижат за нормалния растеж и развитие на мозъка при децата и могат да им причинят доживотни увреждания.

Бързото влошаване на Меган е много често срещано при бебета с нисък V_{12} . При възрастните, дефицитът нерядко е коварен и тайно нанася щети в продължение на години и дори десетилетия. При децата обаче тежкия дефицит се проявява с ужасяваща бързина. В рамките на месеци едно щастливо, бърбещо, гукащо, пълзящо бебе може да се превърне в полусъзнателно същество, което едва повдига главичката си. Бебетата и малките деца, засегнати от дефицит на V_{12} , започват да губят уменията си за говор и общуване, стават апатични и раздразнителни. Често отказват да се хранят и се влошават до степен, в която не могат да седят, пълзят, стоят или ходят. Главата и тялото им растат много бавно, не наддават на тегло, стават слаби и немощни. Образните изследвания на мозъка често показват атрофия на мозъчната кора.

Ако се открие навреме, дефицитът на V_{12} може бързо да се коригира, а засегнатите бебета и деца да възвърнат всичките си умения с добра прогноза за пълно възстановяване. За съжаление, много случаи остават недиагностицирани, чак докато децата не получат трайни увреждания на когнитивните способности и дори умствено изоставане. Нерядко, при по-леки и неизявени симптоми, така и не се стига до правилната диагноза.

Някои деца са генетично предразположени към дефицит на (ще се спрем по-подробно на този проблем по-късно в тази глава, какво и в Глава 12). Хиляди други деца имат гранични и дори опасно ниски нива на V_{12} поради начина си на хранене. Мнозина страдат от придобит от майката дефицит, започнал от първите дни на живота им поради, дефицит на майките им по време на бременността или кърменето — основна причина за дефицита на V_{12} при бебетата и малките деца. [3]

Когато майката е с недоимък на V_{12} , увреждането на детето започва още в утробата. Вероятно сте чували за дефектите на невралната тръба (ДНТ) — много чести тежки вродени увреждания, свързани с неправилно оформяне на главния или гръбначния мозък.

Рискът се повишава от ниските нива на фолат, поради което лекарите се грижат бременните да получават по-големи количества фолиева киселина. Изследванията обаче ясно демонстрират, че ниският V_{12} също е фактор за АНТ, [4] което не бива да ни учудва, тъй като фолатът и V_{12} вървят ръка за ръка. (Помните от предишните глави, че за усвояването на фолиевата киселина организмът се нуждае от V_{12} .)

Жените с дефицит или с нисък прием на V_{12} са в повишен риск от раждане на дете с потенциално инвалидизиращи или фатални вродени дефекти. Според статия в журнала *Pediatrics* от март 2009 г. [5] при жените с дефицит на витамин V_{12} през ранната бременност има пет пъти по-голяма вероятност от раждане на дете с ДНТ като спина бифида, отколкото при тези с високи нива на витамина.

Други учени съобщават за трикратно увеличение на риска от ДНТ при майки с нива на V_{12} в долните 20%, независимо от приема на фолиева киселина. Те заключават, че суплементацията с витамин V_{12} и фолиева киселина намалява риска от ДНТ по-ефективно, отколкото само с фолиева киселина. [6]

Освен това, изследванията показват, че при децата на майки с тежък дефицит на V_{12} се наблюдават нарушения в поведението вследствие на дисфункцията на базалните ганглии (част от мозъка, участваща в контрола на движенията и емоциите) и пирамидалните пътища (свързващи моторния кортекс с гръбначния мозък). [7] Изследвания при животни свързват дефицита на V_{12} и с повишен риск от мъртво раждане и смърт на новороденото, както и от ниско тегло при раждането. [8]

Дори жени с достатъчни запаси от V_{12} могат да навредят на мозъка на неродените си бебета, ако не приемат достатъчно V_{12} с храната. Тъй като през плацентата преминава само новоусвоеният V_{12} , запасите на майката не са ефективни за предпазване на плода. [9]

Нещо по-лошо: опасността от така придобития дефицит не изчезва с раждането на детето. Майки с намалени запаси от V_{12} , които хранят бебетата си само с кърма, несъзнателно ги излагат на голям риск от проблеми в развитието и дори смърт. Това е често срещана причина за проблеми с V_{12} при бебетата. Едно изследване например

установява, че в група от шест бебета с тежък дефицит на V_{12} половината са кърмени от майки вегетарианки. Другата половина са родени от майки с недиагностицирана пернициозна анемия. [10]

Майките вегетарианки и веганки се чувстват смазани от вина, когато детето им пострада от недостиг на V_{12} , но в действителност по-голямата част от отговорността за тези трагедии е на лекарите, които не правят скрининг на бременните и кърмещите жени, а след това често определят пострадалите деца като умствено изостанали или аутисти, вместо още с първите симптоми за загуба на способности за говор, общуване и моторика да заподозрат дефицит на V_{12} .

Жените с дефицит или нисък прием на V_{12} се намират в повишен риск от раждане на дете с потенциално инвалидизиращи или фатални вродени дефекти.

Тъй като V_{12} се намира само в животинските храни, веганският режим, изключващ не само месото и рибата, но и яйцата и млечните продукти на практика не доставя естествен V_{12} на организма. Вегетарианският режим, макар да включва яйца и сирене, също може да не осигурява достатъчно V_{12} , особено ако майката е с някой от рисковите фактори, предразполагащи към дефицит (виж Глава 1). Дефицит може да причини и макробиотичната диета, която изключва повечето животински протеини, освен рибата. Дори да приемат добавки с V_{12} , майките на вегански, вегетариански или макробиотичен режим могат лесно да стигнат до дефицит, ако дозата е прекалено ниска (често срещано явление) или имат проблеми с усвояването на витамина.

Друг проблем е приемът на неефективни добавки от майки, спазващи хранителен режим без животински протеини. Изследванията показват, че вегетарианските формули за добавки с V_{12} невинаги се разтварят добре, което означава, че дори правилната доза от витамин може да премине през храносмилателния тракт, без да бъде усвоена. [11] Освен това много вегани разчитат на спирулина (вид водорасли), темпех (ферментирала соя) и нори (водорасли), убедени, че тези

растителни храни съдържат B_{12} . Това широко разпространено схващане почива на лабораторни изследвания, показващи присъствието на значителни количества от витамина във въпросните растения. По-новите изследвания обаче установяват, че тестовете засичат най-вече „псевдо витамин B_{12} “, който всъщност би могъл да възпрепятства усвояването на истинския B_{12} . [12]

Псевдо B_{12} се проявява като истински B_{12} и в кръвните изследвания, което означава, че вегетарианците, консумиращи спинулина, могат да страдат от сериозен дефицит, въпреки че резултатите им изглеждат в норма. Неотдавна нутриционистът Стивън Бърнс писа: „В собствената си практика неотдавна спасих двама вегани от смърт вследствие на анемия, като ги убедих да консумират големи щедри количества млечни продукти. И двамата мислеха, че темпехът и спинулината задоволяват нуждите им от B_{12} . Само че не беше така“. [13]

Освен това, майките вегетарианки и веганки са склонни да кърмят дълго, което, при липсата на правилно обогатяване на храната, още повече увеличава риска от дефицит на B_{12} при бебетата им. Децата могат да бъдат сериозно увредени, дори кърмачките да имат „нормални“ нива на B_{12} , защото, също като през бременността, няма как ефективно да се мобилизират натрупаните в организма запаси от B_{12} , които да компенсират недостига в храната. „Следователно, дори майки, които неотдавна са станали веганки и са без хематологични или биохимични данни за дефицит на B_{12} , излагат кърмачетата си на риск от подобен дефицит“, пишат хематологът Джулиан Дейвис и колегите му. [14] Рискът още повече се утежнява от факта, че бебетата с дефицит на B_{12} често развиват анорексия и отказват твърда храна, което кара майките им да ги кърмят още по-дълго и съответно да задълбочат проблема.

Забележка: Бременните и кърмещите жени с резултати в сивата зона също подлежат на терапия. Оптималните стойности за серумен B_{12} са 1000 pg/ml и повече.

НАРАСТВАЩ, НО ПРЕНЕБРЕГВАН РИСК ЗА ВЕГЕТАРИАНЦИТЕ

Изследването „Вегетарианството в Америка“, публикувано през 2008 г. във *Vegetarian Times*, показва, че 3,2% от възрастните американци (7,3 милиона души) спазват вегетарианска диета. Около 0,5% от населението (1 милион души) са вегани, които не приемат никакви животински продукти. Десет процента (22,8 милиона) заявяват, че в голяма степен се хранят вегетариански.

Вегетарианският, веганският и макробиотичният режим набират все по-голяма популярност, особено сред младите хора и жените в детеродна възраст. Предвид общите ползи за здравето от веганската/ вегетарианската диета, това е положителна тенденция, с *изключение* на факта, че с тях хората не успяват да си набавят достатъчно V_{12} .

За съжаление, това е често срещан проблем. Ето какво установяват учените:

- „Серумните нива на витамин (V_{12}) са значително по-ниски при индивиди с алтернативен начин на хранене, като дефицит се наблюдава при 24% от вегетарианците и 78% от веганите срещу 0% от всеядните“. [15]

- „Повишената концентрация на ММК говори за 25% честота на функционален дефицит на V_{12} (при вегетарианците)“. [16]

- „Честотата на хиперхомоцистеинемията (сериозен индикатор за дефицит на V_{12} при отсъствие на бъбречни и щитовидни заболявания) беше по-висока при вегетарианците (53,5%), отколкото в контролната група (10,3%)“. [17]

- „Данните сочат, че над 80% от хората, които са вегани от две или повече години, е налице дефицит на кобаламин (V_{12}), което личи от резултатите за серумен кобаламин под 250 pg/ml и/или повишената ММК в урината“. [18]

Тези находки би трябвало да изострят вниманието на акушер-гинеколозите и педиатрите. С увеличаването на броя на вегетарианките и веганките почти неминуемо ще се разрасне проблемът с бебета, страдащи от предотвратими мозъчни и неврологични увреждания заради недостатъчната информираност на майките относно подходящите добавки с V_{12} . Решението е просто: лекарите, диетолозите и другите здравни специалисти трябва да се погрижат жените, следващи вегетариански или вегански начин на хранене, да получават достатъчно информация за необходимостта от

добавки, точни сведения за ефективността на различните видове и редовни изследвания на серумния V_{12} и ММК в урина по време на бременността и кърменето.

Всичко това не бива да се възприема като критика на диетите без месо, които, бидейки бедни на мазнини, богати на фитохимикали и антиоксиданти и като цяло по-чисти от изкуствени оцветители и добавки, обикновено са много здравословни. С достатъчно допълнителен V_{12} веганският, вегетарианският и макробиотичният начин на хранене са полезни за сърцето и намаляват риска от рак и диабет. Но без достатъчно V_{12} същите тези диети могат да бъдат равносилни на смъртна присъда — не само за възрастните, но и за техните обични деца.

ДРУГИ МАЙКИ, ДРУГИ РИСКОВЕ

Макар веганките и вегетарианките да са най-заstrasени от дефицит на V_{12} , дори и майките, приемащи големи количества месо и други животински продукти, могат да страдат от дефицит, без да подозират. С най-висок риск са жените с недиагностицирана пернициозна анемия, претърпелите гастроинтестинални операции (включително такива за намаляване на теглото като поставяне на стомашен байпас), тези с фамилна анамнеза за пернициозна анемия, хранещите се непълноценно по време на бременността и пациентките с автоимунни разстройства или малабсорбция (например глутенова ентеропатия). Но дори и жена, която няма нито един от тези рискови фактори и изглежда напълно здрава, може да не осигурява V_{12} на детето си.

Неотдавнашно изследване показва, че 1/3 от бебетата развиват високи нива на ММК до шестседмична възраст — възможен признак на дефицитен V_{12} . „Особеното е — казват учените, — че изследвахме последователни бременности на здрави, добре хранещи се майки, които са всеядни, не са вегетарианки и дори сред тях открихме биохимични данни за дефицит на кобаламин (V_{12})“. [19]

Това важи с особена сила за непървородни бебета и според учените показва, че „честотата на нарушен кобаламинов статус в неонаталния период може би се подценява“ — грешка, която води до

трудно доловими, но трайни неврологични увреждания на десетки хиляди деца.

Ето защо сме убедени, че при всички бременни в риск трябва да се изследват серумен V_{12} и ММК в урина, особено ако планират да кърмят бебетата си.^[1] Изследването е особено важно за бременните момичета в тийнейджърска възраст, които често се хранят непълноценно. Неотдавнашно проучване на 58 бременни подрастващи показва под оптимални нива на серумен V_{12} при 25 от тях. [20]

Всяко дете с необяснен проблем в развитието трябва незабавно да бъде изследвано за дефицит на V_{12} .

Освен това всяко бебе с необяснен проблем в развитието трябва незабавно да се изследва за дефицит на V_{12} (същото важи за майка му). Бебетата и малките деца с навременна диагноза имат добър шанс да се възстановят напълно, докато тези, които страдат с месеци и дори години, без да се установи проблемът, рискуват да получат трайни неврологични увреждания и умствено изоставане. (Забележка: понякога дори на малките деца с ранна диагноза се назначава само частична или недостатъчна терапия, която води до непълно или неоптимално възстановяване.) Нервната система се развива най-бързо през първите две години, а до шестата година мозъкът достига пълен растеж и зрялост, така че първите месеци и години след раждането са най-важните за откриването и коригирането на дефицит на V_{12} .

Джейми се развива нормално до четиримесечна възраст, когато става латаргичен и раздразнителен. На осем месеца лекарят му забелязва малкия размер на главичката му и неспособността му да седи без опора ши да вдига глава, когато лежи по гръб или по корем. Движел крайниците си с абнормни, змиевидни движения, а очите му не се фокусирали върху играчки, нито проследяват движения.

Изследванията установяват пернициозна анемия и много нисък серумен V_{12} (128 $\mu\text{g/ml}$) при майката. Незапознатата със състоянието си, тя кърмела Джейми, убедена, че му осигурява възможно най-добрата храна.

„Реакцията на детето Ким суплементацията с V_{12} беше забележителна — разказват лекарите, — с подобрене на растежа на главата до 90-ия перцентил, изчезване на (абнормните движения) и подобро развитие“. Контролните изследвания след пет години обаче разкриват гранично интелектуално изоставане — трайно последствие от липсата на V_{12} в началото. [21]

ДЕТСТВО И ПУБЕРТЕТ: ДЕФИЦИТЪТ НА V_{12} И ОБУЧИТЕЛНИТЕ ЗАТРУДНЕНИЯ

Всяка година няколко милиона родители подлагат децата си на вегетариански, вегански или макробиотичен хранителен режим. В същото време милиони подрастващи избират да избягват месото и животинските продукти по здравословни или философски причини.

Това е съвсем разумно решение, *стига* тези деца и тийнейджъри да получават адекватни количества добавка на V_{12} (както и желязо и други хранителни вещества) и да нямат медицински проблеми, затрудняващи правилното усвояване на V_{12} . Изследванията обаче показват, че много от децата, консумиращи месо, не получават достатъчно V_{12} от храната или добавките и че в резултат на това мозъкът им не функционира оптимално.

През 1985 г. д-р Виджа ван Ставерен и колегите му започват проследяване на група бебета с вегански хранителен режим. Тъй като храната им не съдържа никакви животински продукти, стойностите на витамин V_{12} са изключително ниски. При изследванията през първите години от живота им учените забелязват трудно доловими, но значителни нарушения в психомоториката при децата в сравнение с връстниците им, които приемат месо и млечни продукти.

Информирани за находките, много от родителите на децата, участващи в проучването, решават да преминат към режим, включващ мляко, яйца, а в някои случаи и месо. Децата започват да приемат животински продукти приблизително около шестгодишна възраст. При достигане на пубертета учените отново ги сравняват с група деца, които от раждането си са консумирали животински продукти. С всички деца (48 бивши вегани и 24 контролни) са проведени 90-минутни тестове, оценяващи когнитивните им способности, и изследвания на серумен V_{12} и ММК.

Много от децата, отглеждани като вегани до шестгодишна възраст, продължават да страдат от дефицит на V_{12} дори след години консумация на поне някакви животински продукти. „Установихме значима връзка между кобаламиновия статус (V_{12}) и представянето на тестовете за интелигентност, пространствена ориентация и краткосрочна памет“, отбелязват Ван Ставерен и колегите му, като бившите вегани показват по-ниски резултати от контролната група във всички отношения.

По думите на учените, дефицитът във флуидната интелигентност на децата, поставени отрано на вегански режим, е особено притеснителен, „защото включва разсъдливост, способност за решаване на сложни проблеми, за абстрактно мислене и за учене. Всеки дефект в тази област може да е с мащабни последици за функционирането на индивида.“

Повечето деца след веганския режим приемат V_{12} в дози, сходни с препоръчителния дневен прием за периода на проучването, но въпреки това много от тях продължават да страдат от недостиг на витамин. „Тъй като тези индивиди са консумирали храна с изключително ниско съдържание на кобаламин (V_{12}) от раждането си до шестгодишна възраст — заключават учените, — запасите им от кобаламин може така и да не са достигнали оптимално ниво и умереният прием да не е бил достатъчен за нормализиране на серумния кобаламинов статус“.^[2] [22]

Три са поуците от това изследване. Едната е, че тревожен процент хора поставят децата си на вегетарианска, веганска или макробиотична диета, без да им осигуряват подходящите добавки по отношение на V_{12} . Втората е, че децата с подобен хранителен режим се нуждаят от редовно проследяване на серумния V_{12} и ММК в урина, както и от инжекции с висока доза V_{12} в случаите, когато пероралните добавки не успяват да поддържат достатъчно високи нива на кобаламин. Третата поука е, че ако детето получи дефицит на V_{12} , преминаването към режим с по-високо съдържание на V_{12} и мултивитаминни добавки не е достатъчно. Децата с дефицит на V_{12} (също като възрастните) се нуждаят от по-високи от нормалните дози от витамина, за да се компенсират обеднените запаси, и стандартните

формули, които родителите обикновено купуват, не бършат работа. (Така например, детските мултивитаминови „Flintstones“, сходни по състав с повечето перорални препарати, съдържат само 6 µg B₁₂, докато за коригиране на дефицита са необходими 1000 µg перорално.)

СИМПТОМИ: ОТ ПОЛУСКРИТИ ДО СИЛНО ИЗЯВЕНИ

Подобно на участниците от проучването на д-р Ван Ставерен и колегите му много деца имат твърде недоловими симптоми за дефицит на B₁₂, за да бъдат забелязани от повечето лекари и дори от родителите си. Умствените и психични симптоми — дефицит на паметта, лек спад във флуидната интелигентност, уморяемост, промени в настроението — могат да бъдат отдадени на поведенчески проблеми, растеж или дори леки обучителни затруднения. В резултат на това децата могат да се окажат на терапия с Ritalin или други медикаменти, вместо да получат правилна диагноза.

В някои случаи обаче при децата и тийнейджърите се наблюдават тежки симптоми, напомнящи на тези при пациенти в средна или в напреднала възраст със сериозен дефицит на B₁₂. Те могат да варират от мускулна слабост и обучителни затруднения до парализа, психиатрични разстройства и дори слепота. Също като възрастните, децата могат да претърпят значителни неврологични увреждания дори когато стандартните кръвни изследвания не показват макроцитна анемия.

Първият признак, който забелязва 14 годишният Ф.К, е болка в прасеца при изправяне. Тя се усилва и скоро той започва да се препъва и пада. Накрая се нуждае от помощ, за да ходи.

При прегледа лекарят разбира, че Ф.К страда от умора и сънливост през деня. Той е дребничък и слаб за възрастта си (тежи само 38 кг), пулсът му е забавен. Изглежда емоционално равнодушен и отговаря едностранно на въпросите, след което се затваря в себе си. Когато научава, че Ф.К е отдавнашен веган и като цяло е придирчив към храната, лекарят заподозира дефицит на B₁₂. Изследванията показват серумен B₁₂ в сивата зона и силно повишени ММК и хомоцистеин, говорещи за сериозен дефицит.

След назначените инжекции младежът възвръща способността си да ходи, а след коригиране на умствено психичните

дефицити, причинени от ниските нива на V_{12} , незаинтересоваността и липсата на емоции също изчезват и момчето започва да откликва нормално на приятелите и семейството си. При контролния преглед нивата на ММК и хомоцистеин са в норма, но той продължава да показва неврологични аномалии и осемнадесет месеца след диагнозата и терапията — резултат от неврологичното увреждане вследствие на късното откриване на дефицита на V_{12} . [23]

Подобен случай е описан през декември 2007 г. в „Toronto Sun“. Тринадесетгодишно момче едва не починало, защото лекарите и педиатрите не успяват да диагностицират загадъчното му неврологично разстройство. А то изобщо не било толкова странно: просто дефицит на V_{12} , останал неоткрит и нелекуван близо година.

Репортерът, интервюирал семейството на момчето, пише, че „изминалата година напомняла на безкраен епизод на «Д-р Хаус», в който озадачени диагностичи се мъчат да разберат какво става. В продължение на осем дълги месеца Дж. Дж. е приет и изписан от Болницата за деца в Торонто, докато бавно губи способността си да говори, пише и — най-мъчителното за младия художник — забележителния си талант да рисува.“

„Когато родителите му го закарват отново в болницата през август — продължава авторът, — те са на ръба на силите и надеждите си. Синът им е в инвалидна количка и с жълтеница, а затрудненият му педиатър се тревожи, че органите му започват да отказват. Никой не може да разбере защо.“

Отговорът се изяснява, когато лекарите изследват серумния V_{12} на Дж.Дж.: резултатът е рекорден — нула. Заради хроничната липса на правилна диагноза елементарният дефицит бил прогресирал до увреждане на миелиновата обвивка и нервите.

На момчето е поставена диагноза подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък вследствие на пернициозна анемия. Една година след терапията Дж.Дж. учи въщи и използва проходилка. Способността му за концентрация е увредена, трудно използва ръцете и краката си. V_{12} е важен за остеобластите (клетките, образуващи костната тъкан), поради което Дж.Дж. има и остеопороза на гръбнака, свързана с множество фрактури. [24]

Въпреки че при децата на вегански и вегетариански хранителен режим има най-голяма вероятност от дефицит на B_{12} , те не са единствените застрашени. При децата и подрастващите важат същите рискови фактори като при възрастните — анамнеза за стомашно-чревни заболявания (особено болест на Крон) или чревни операции, автоимунни заболявания (особено щитовидни), цьолиакия или глутенова непоносимост, железен дефицит, употреба на медикаменти, понижаващи B_{12} , необяснени неврологични или психични симптоми, контакт с диазотен оксид (по време на операция или стоматологична интервенция или злоупотреба с наркотик) — които би следвало да наведат родителите и лекарите на мисълта за дефицит на B_{12} . Тийнейджърите с булимия или анорексия също трябва да бъдат изследвани за дефицит, защото са склонни към хранителни дефицити.

Повечето педиатрични случаи на неврологични увреждания се дължат на придобит дефицит на B_{12} , често обаче са засегнати деца на вегански, вегетариански или макробиотичен хранителен режим. Родителите на деца и подрастващи с подобен начин на хранене могат да избегнат трагедията, като проучат внимателно възможностите за добавки и редовно изследват серумния B_{12} и ММК в урина на децата си (както и собствените си, ако става дума за бременни или кърмещи жени). Много важно е лекарите и пациентите да осъзнаят, че при серумен B_{12} в сивата зона (200–450 pg/ml) винаги се налага терапия. Както отбелязва д-р Джоел Фърман — лекар и вегетарианец — „Крайно безотговорно е от страна на здравния специалист да не препоръча суплементация с B_{12} или чести кръвни изследвания за наблюдение на ММК на хора, неконсумиращи животински продукти. По този въпрос няма две мнения“. [25] Това важи за всички вегетарианци и вегани и най-вече за най-малките и уязвими — бебетата и децата, които разчитат на своите родители и лекари да опазят здравето им.

Освен описаните рискове, ниските нива на B_{12} увеличават опасността от преждевременно раждане, вътреутробно изоставане в растежа на плода и повтарящи се спонтанни аборти (повече по темата в Глава 9). [26] Ето защо достатъчните количества B_{12} са от решаваща важност както преди зачеването, така и по време на бременността и

кърменето. Стойности на серумния V_{12} в сивата зона не са достатъчни в пренаталния или постнаталния период. Нещо повече: пренаталните витамини не съдържат необходимото количество V_{12} за коригиране на съществуващ или начеващ дефицит, а растящият плод се нуждае от изобилни количества, които бременността изчерпва (виж Глава 12).

ВРЪЗКАТА МЕЖДУ V_{12} И НАРУШЕНИЯТА В РАЗВИТИЕТО

Не всички случаи на дефицит на V_{12} в бебешка възраст са резултат от неправилно хранене. Много деца страдат от генетични дефекти, които увреждат един или друг аспект от сложния кобаламинов метаболизъм. Съществуват десет различни наследствени дефекта, нарушаващи пътищата на метаболизъм и пренос на V_{12} при хората. Седем от тях променят клетъчната утилизация и производството на коензими, а останалите три — усвояването и преноса. Всички те могат сериозно да увредят детето, особено ако не се открият навреме.

В издание на „Discover“ от 2002 г. д-р Марк Коен разказва за отчаяното телефонно обаждане на една майка. Дъщеря ѝ — Дженифър — на три години и половина, страда от проблеми в развитието с неустановен произход, които лекарите диагностицират като аутизъм, защото детето почти не проявява чувства, играе си само, не показва въображение и не говори нормално.

В деня, в който майката се обажда, малкото момиченце се чувствало добре в училище, но щом се прибира у дома: „сяда да си играе, а когато става, не може да ходи, сякаш му се вие свят. И просто не изглежда на себе си“.

Майката завежда Дженифър в кабинета на д-р Коен. Той забелязва тревожни признаци и симптоми. Детето залита, пада няколко пъти, върти главата си надясно, за да види определени предмети, и не използва дясната си ръка, само лявата.

„Мисля, че момиченцето е получило инсулт“, казва д-р Коен. И действително магнитнорезонансната томография показва инсулт, предизвикан от тромб, а по-нататъшните изследвания — неимоверно високи хомоцистеинови нива. Диагнозата: хомоцистинурия — вроден дефект на метаболизма, често водещ до нарушение в метаболитните

пътища на V_{12} . При навременно откриване на проблема терапията може да предотврати инсулти и други увреждания.^[3]

След лечението Дженифър започва да се усмихва и да общува, да играе с играчки, да учи езика на жестовете и вече няма аутистичен вид. Не е претърпявала нов исхемичен инцидент.

Щастлив край? Не съвсем. Дженифър почти със сигурност не би получила и първия инсулт, нито би развила аутистично поведение, ако педиатърът ѝ я беше изследвал за дефицит на витамин V_{12} . Тя имала такива признаци и симптоми (забавяне в развитието, нарушения в говора, трудна социализация), но лекарите ѝ (подобно на повечето педиатри) не са добре осведомени за проблема. Нарушението ѝ е можело да бъде открито много по-рано, ако някой от специалистите, преглеждали Дженифър в рамките на три години и половина, беше назначил изследване за дефицит на V_{12} и вродени дефекти в метаболизма му. [27]

В повечето случаи децата с вродени дефекти в метаболизма на V_{12} развиват сериозни симптоми още през първите месеци от живота си. Понякога обаче симптомите — най-често затруднения в ходенето, психични и когнитивни проблеми — се проявяват чак в по-късните години и дори в юношеска или млада възраст. Те може и да не бъдат уловени при наблюдението на новороденото. Затова всички бебета, деца, подрастващи и младежи, които развиват неврологични симптоми, трябва да се изследват за дефицит на V_{12} и вродени дефекти в метаболизма му.

Тези изследвания обаче рядко се правят, защото повечето лекари не са запознати с проблема. „Не можете да поставите диагноза, която не познавате — казва педиатърът генетик д-р Пиеро Риналдо, — и за жалост, голяма част от случаите остават недиагностицирани, тъй като тези нарушения не влизат във възприетата медицинска практика“. [28] А пропуските могат да имат фатални медицински, както и тежки правни последици.

През 1989 г. Патриша Столингс завежда бебето си, Раян, в спешното отделение заради сънливост, повръщане и проблеми с дишането. Лабораторните изследвания показват наличие на етилен гликол (вещество, намиращо се в антифриза) в кръвта на Раян. Убедени, че Столингс се е опитала да отрови сина си, властите го

предават в приемно семейство, като ѝ разрешават само кратки посещения, при които може да го прегръща и храни. Скоро след едно от тези посещения Раян се разболява тежко и умира в болницата. Столингс е арестувана по подозрението, че отново го е отровила. Осъдена е за убийство от първа степен и е изпратена в затвора. По това време тя е бременна с второто си дете, което ще се превърне в ключа към свободата.

Вторият син на Патриша, Дейвид, е настанен в приемно семейство веднага след раждането си. Скоро след това той започва да проявява симптоми, сходни с тези на Раян. Лекарите му поставят диагноза метилмалонова ацидемия — вроден дефект на метаболизма на B_{12} , и веднага започват правилна терапия. Обезпокоен, че може би е изпратил невинна жена в затвора, прокурорът прави консултации с редица лекари и накрая моли д-р Пиеро Риналдо (цитиран по-горе) да разследва случая. Д-р Риналдо категорично заключава, че симптомите на Раян, също като тези на Дейвид, са били резултат от метилмалонова ацидемия. Двете лаборатории, в които са направени изследванията на Раян, използват по-стари техники на газова хроматография, които объркват едно от повишените вещества в кръвта му с етилен гликол.

Прокурорът оттегля обвиненията срещу Патриша Столингс, но тя вече е изгубила цяла година от живота си заради „престъплението“ да роди дете с вроден дефект на метаболизма на B_{12} . Още по-лошото е, казва Риналдо, че неправилната диагноза и лечение на Раян най-вероятно са довели до смъртта на детето.

Вродените дефекти в метаболизма на B_{12} могат да засегнат не само едно от децата в семейството, както става и при Патриша Столингс. Неотдавна в медицинската литература [29] беше описан случай с две сестри, на 16 и 24 години, страдащи от метилмалонова ацидемия. По-малката развива психоза, тежка невропатия и има нужда от дихателен апарат, но след поставянето на правилна диагноза и лечение се възстановява напълно. По-голямата ѝ сестра две години страда от болезнено, прогресивно увреждане на гръбначния стълб, преди да бъде установена точната диагноза. (Случаят с по-голямата сестра е поредната илюстрация колко лесно проблем с B_{12} може да бъде погрешно взет за множествена склероза.) Друга група учени [30]

описва случая на брат и сестра, починали вследствие на погрешно диагностицирана метилмалонова ацидурия — като метаболитна ацидоза вследствие на нововъзникнал диабет при момчето и синдром на Рей при момчето.

Клиницистите би трябвало да обмислят възможността за вродени дефекти на метаболизма на B_{12} при критично болни пациенти с неясни клинични и биохимични находки, особено при наличието на подозрителна фамилна анамнеза. Откриването на тези дефекти спасява живот и предотвратява инвалидност, а с това — и многобройни трагедии.

ИМА ЛИ ВРЪЗКА МЕЖДУ B_{12} И АУТИЗМА?

Аутизмът — някога рядко нарушение на развитието, което в наши дни доби тревожни размери — се свързва с тежки говорни и езикови проблеми, незаинтересованост или абнормно социално общуване, повтарящо се и ритуалистично поведение (например obsесивно подреждане на играчки), а в много случаи и склонност към самонараняване или агресия.

Понякога причината за аутизма е известна — например пренатална инфекция с рубеола, менингит в ранните месеци на живота, специфични генетични нарушения. Като цяло обаче аутизмът е по-скоро *описание*, отколкото действителна диагноза, защото причината за симптомите трудно може да се определи. Въсъщност аутизмът като че ли има много причини, а предварителни данни сочат, че сред тях са неустановен дефицит на B_{12} или вродени дефекти на метаболизма му.

Витамин B_{12} е жизненоважен за функционирането, растежа и развитието на мозъка. Класическият дефицит на B_{12} при бебетата и малките деца често води до симптоми, сходни с тези при аутизма, включително незаинтересованост, загуба на говор и социални умения, нарушения в движенията (виж Глава 12).

Класическият дефицит на B_{12} при бебетата и малките деца често води до симптоми, сходни с тези при аутизма.

Все повече лекари установяват, че много деца аутисти се подобряват значително след инжекции с V_{12} . „Броят на положително повлияните е изненадващ“, [31] пише британският учен д-р Рей Бхат. Д-р Сидни Бейкър, водещ специалист в областта на аутизма, отбелязва, че родителите често наблюдават положителни промени в рамките на „часове и дни“ след началото на инжекциите с V_{12} , и препоръчва всички деца с аутизъм да бъдат изследвани за кобаламинов дефицит. „Но дори тези без маркера ММК често откликват изключително на V_{12} “, добавя той. [32] Интересно би било да се разбере каква част от тези деца имат серумен V_{12} в сивата зона.

Д-р Арнолд Бренер, провел пробни терапии с инжекции с V_{12} на множество пациенти с аутизъм, твърди, че сред наблюдаваните благотворни ефекти са намаляване на хиперактивността, подобряване на говора, успокояване на гнева и изблиците на ярост. По думите му, въпреки че двама от пациентите са с гранични нива на V_{12} , повечето от останалите, отбелязали подобрене, имат нормални и дори високи стойности, без „ясни биологични маркери за евентуален положителен ефект“. [33]

Интересно е, че с изключение на двамата пациенти (и техните майки) с дефицит на V_{12} , останалите са с нормални и дори високи нива на V_{12} и нито един — с повишен плазмен хомоцистеин. (За съжаление, не са правени изследвания на ММК в урина).^[4] [34] Самите ние познаваме няколко случая на деца с аутизъм и серумен V_{12} над 300 pg/ml , но с повишена ММК в урината. Всички те се повлияха добре от инжекциите с хидроксикобаламин или метил- V_{12} . (Смятаме, че границите на сивата зона за децата трябва да са по-високи от тези при възрастните.)

Д-р Джеймс Нюбрандер, специалист в областта на аутизма, съобщава за изключителен успех в лечението на аутизъм, първазивно разстройство на развитието и синдром на Аспергер с метилкобаламинови инжекции. Д-р Нюбрандер е автор на изследване, в което прилага инжекционен метилкобаламин на 85 деца, диагностицирани с нарушения от аутистичния спектър. Родителите на 50% от тях съобщават за подобряване по отношение на 15 и повече симптома. [35]

От 85-те деца, обхванати от проучването на д-р Нюбрандер, при 65 е изследвана ММК в урината, а при 49 — хомоцистеин. Тринадесет от 67-те деца с изследвана ММК (19%) показват резултати над нормата, което говори за действителен недостиг на витамин В₁₂. Пет от 49-те деца с изследван хомоцистеин (10%) имат резултати над нормата, показващи дефицит на В₁₂, В₆ или фолат, или вроден дефект на метаболизма. Тези аномалии могат да произтичат от хранителни дефицити вследствие на непълноценно хранене, заболяване на стомашно-чревния тракт, проблеми в транспорта на В₁₂ или вродени дефекти на метаболизма на В₁₂. Изследването ясно показва, че някои деца са погрешно диагностицирани като аутисти, когато всъщност са налице недвусмислени доказателства за функционален дефицит на В₁₂.

През юни 2004 г. д-р Нюбрандер съобщава (в личен разговор), че е лекувал около 500 деца с диагноза от аутистичния спектър с подкожни инжекции с метилкобаламин, като при 9 от всеки 10 симптомите са се повлияли много добре от терапията. Основните аспекти, в които родителите забелязват подобрение, са езикът и общуването (71%), осъзнатостта (65%), познавателните способности и разсъдливостта (52%), ангажираността (43%), зрителният контакт (37%), поведението (35%), способността за фокусиране (35%), разбирането (35%), вокализацията (35%) и готовността за опитване на нови неща (33%).

Тъй като 90% от децата се повлияват положително от инжекционния метилкобаламин, като реакциите варират от леки до драстични, Нюбрандер заключава, че „настоящият «златен стандарт» в лабораторните изследвания за документиране на дефицит на В₁₂, както обикновено го определяме, няма никаква сигнификантна стойност, що се отнася до това, кои деца биха откликнали на метилкобаламиновата терапия“. [36]

Въпреки това ние сме убедени, че всички деца аутисти трябва да бъдат изследвани преди началото на метилкобаламиновата терапия, за да се удостовери кои от тях наистина имат проблеми с В₁₂. Документацията ще ни помогне да преценим реалната честота на дефицита при аутизма, ще даде ценни данни за бъдещите научни изследвания и ще подпомогне разработването на протоколи и осъвременяването на параметрите за В₁₂ при децата.

Аутизмът е сложно разстройство, обхващащо множество генетични, инфекциозни, автоимунни и външни фактори и е малко вероятно витамин В₁₂ да има роля във всички случаи. Ние обаче сме съгласни с гледната точка на покойния д-р Бърнард Римланд, директор на Института за изследване на аутизма и водещ международен специалист в областта на връзките между витаминните дефицити и аутизма, който коментира: „По мое мнение витамин В₁₂ е една от най-обещаващите и най-малко изследвани насоки за лечение на децата с аутизм“. [37]

За нашето семейство проблемът за В₁₂ и аутизма доби личен оттенък през 1996 г., когато се роди племенникът ни Били. Любвеобилно бебе в началото, Били постепенно започна да се съпротивлява на прегръдките и ласките. Проходи късно — на 14 месеца, а на година и половина все още не говореше.

Родителите на Били го заведоха на консултация, която установи значително забавяне в развитието. Започната бе говорна терапия, а на три годинки Били тръгна на занимания със специална група, но толкова много пречеше на останалите, че учителите не се справяха с него и накрая го преместиха в клас с деца аутисти. Били избягваше зрителния контакт, рядко общуваше с други деца или възрастни, не играеше творчески, не иницираше собствена реч, а механично повтаряше думите на другите (т.нар. ехолалия, често срещана при аутизма). В крайна сметка един психолог постави диагнозата „аутизм“ и каза на майка му, че лечение за това няма. Препоръката му гласеше: „Помагайте му да се чувства добре“.

Шокирана от мрачната прогноза на психолога, майката на Били го заведе на допълнителни изследвания в училище и при детски невролог, но чу същата присъда: аутизм, без реална надежда за нормален — или поне близко до нормалния — живот. Изследванията на Били на четиригодишна възраст показаха забавена ЕЕГ — признак на неврологична аномалия — и изявен рефлекс за търсене (рефлекс на новородените, проявяващ се с обръщане на главичката и опит за засукване при докосване на бузката или крайчето на устата, който обикновено изчезва към шестмесечна възраст, а появата му в по-късен етап е признак за неврологично увреждане).

Горе-долу по същото време бабата на Били по майчина линия беше диагностицирана с пернициозна анемия. Тогава насърчихме

родителите му да изследват детето за дефицит на V_{12} . Знаехме, че резултатите ще са изкривени, тъй като бяха започнали ежедневни добавки от течни витамини В малко след третата му годинка. (Отначало показва леко подобрене в говора и поведението, но след това напредъкът се забави.) Серумните нива излязоха високи, хомоцистеинът — нормален, но серумната ММК беше на горната граница (0,4 $\mu\text{mol/l}$). Това беше интересно, защото при този висок прием на V_{12} плазмената ММК трябваше да бъде в долните граници.

Поради тази находка родителите на Били решиха да опитат лечение с инжекционен V_{12} (хидроксикобаламин). Не информираха за това нито близките и приятелите си, нито учителите на Били, защото искаха да получат непредубедени отзиви за ефектите, ако имаше такива.

В рамките на две седмици хората около Били забелязаха драстични промени. Той започна да гледа право в хората. Изговорът му, интонацията на гласа му и вербалната изразителност се подобриха, разви чувство за хумор. Започна да проявява въображение в игрите си, да паркира камиончето до себе си по време на закуска, да гушка плюшеното си мече нощем. Държеше молив, рисуваше и оцветяваше, а „драскулките“ се превърнаха в четливи букви. Спря да ходи на пръсти, да ходи и да тича в странна поза, а изявеният абнормен рефлекс за търсене изчезна.

От детската градина до седми клас Били отбелязваше стабилен прогрес, въпреки че все още се нуждаеше от специална програма. Сега е на тринадесет и скоро започва осми клас. Тази година ще бъде в нормален клас без помощ. Има чудесни оценки по всички предмети. През пролетта на 2010 г. се яви на щатски тест по математика и изкара резултати на колежанско ниво.

Били все още е с някои ограничения. Бавно обработва информация, а майка му споделя, че се нуждае от повече време, за да напише домашните си или да премине от една задача към следващата. Освен това се налага да препрочита материала по няколко пъти, за да го разбере. Има и някои социални проблеми, трудно се сприятелява и се затруднява да води подходящи за възрастта си разговори. За щастие, има трима братя, които много му помагат в това отношение.

Били продължава да приема инжекции с хидроксикобаламин на всеки 3 седмици, но вече не взема течната добавка, която в неговия случай се оказа безполезна, въпреки немалките затруднения, драматичният обрат доказва, че той не страда от нелечим аутизъм, а от дефицит на V_{12} , вероятно обусловен едновременно от генетични и външни фактори (поради контакт с диазотен оксид), който може поне частично, а може би и изцяло да се повлияе с терапия с V_{12} .

Разбира се, не всички деца, диагностицирани с нарушения от аутистичния спектър, имат дефицит или дефект на V_{12} , но сме убедени, че за значителен процент това е точно така. Предвид реакцията на аутистичните пациенти към терапията с V_{12} и повишението на ММК и хомоцистеин, документирано от д-р Нюбрандер, както и от нашия собствен опит, процентът им може би е около 25, ако не и по-висок.

На колко деца като Били можем да помогнем, като ги изследваме и лекуваме с V_{12} ? Към момента не ни е известно, защото не разполагаме с официално изследване по темата. При положение обаче, че според последните проучвания на Центровете за контрол на заболяванията аутизмът днес засяга 1 на всеки 110 деца е наложително по-скоро да отговорим на този въпрос.

Междувременно всяко дете, което бъде диагностицирано с нарушение от аутистичния спектър, трябва да бъде проверено за дефицит на V_{12} с изследване на серумен V_{12} , ММК в урина и хомоцистеин. И понеже множество деца с аутизъм с нормални резултати реагират много положително на терапията с V_{12} , настоятелно препоръчваме всички да бъдат подложени на пробно лечение с инжекционен хидроксикобаламин или метилкобаламин. Не всички ще се повлияят, но за част от тях ефектът ще е забележителен.

Препоръчваме изследване преди терапията. Защото:

1. Много важно е да се разбере дали дефицитът на V_{12} е причина за изоставането в развитието или аутистичното поведение.
2. Важно е да знаем дали е налице сериозен дефицит.
3. Ако установим дефицит на V_{12} , трябва да установим причината за него.
4. Може да се наложи доживотно лечение.
5. Документирането на дефицита ще помогне за разработването на необходимите протоколи. (виж Глава 12. Връзката между аутизма и

V_{12} : когато ниското ниво на V_{12} води до мозъчни нарушения в детска възраст.)

ТРЕВОЖНИТЕ СИГНАЛИ ЗА ДЕФИЦИТ НА V_{12} ПРИ БЕБЕТА, ДЕЦА И ПОДРАСТВАЩИ

Ако детето ви показва някой от следните признаци и симптоми, настоявайте лекарят да назначи изследвания на ММК в урина и серумен V_{12} :

- моторни проблеми, в това число затруднения в ходенето и писането;
- психични промени — раздразнителност, променливо настроение, слаба памет, безизразна интонация, аутистично „затваряне“;
- проблеми или нарушения в зрението;
- забавен растеж и наддаване на тегло;
- болки в краката и други анормални усещания;
- умора;
- загуба на вече придобит говор, моторика и/или социални умения;
- загуба на апетит;
- поднормена обиколка на главата при бебета и малки деца;
- апатия, сънливост или раздразнителност;
- неволни движения като размахване на ръцете при бебета и малки деца;
- тикове;
- посивяване на косата;
- хипопигментни петна по кожата на деца от бялата раса и/или витилиго; хиперпигментни петна при тъмнокожи деца;
- рефлекс за търсене след осеммесечна възраст (обикновено изчезва след шестия месец);
- Претърпени операции, вкл. стоматологични, с употреба на диазотен оксид. Това вещество, използвано за анестезия и прилагано често при стоматологични интервенции или малки операции като поставяне на макарички при хронични ушни инфекции, може да дезактивира запасите от V_{12} в организма и да причини тежки неврологични увреждания (виж глави 8 и 12);

- изоставане във физическото развитие (лош апетит, забавен растеж и/или наддаване на тегло, влошено общо здраве);
 - хронична констипация;
 - поставена диагноза като забавено развитие, аутизъм, церебрална парализа, умствено изоставане или друго неврологично нарушение;
 - тежки хранителни алергии или чувствителност;
 - цьолиакия (глутенова ентеропатия);
 - заболяване на щитовидната жлеза или друго аутоимунно нарушение;
 - претърпян инсулт или установена атеросклероза;
 - психиатрично или поведенческо разстройство (шизофрения, депресия, биполарно разстройство, суицидни наклонности, незачитане на норми и права, тревожно разстройство, дефицит на вниманието и хиперактивност, обучителни затруднения и др.);
 - синдром на Даун.

ГЛАВА 6 — БЕЛЕЖКИ

1. Muhammad, R., Fernhoff, P., et al. Neurologic impairment in children associated with maternal dietary deficiency of cobalamin — Georgia, 2001. *MMWR Weekly*, Jan. 31, 2003/52(04):61-64.

2. Graham, S.M., Arvela, O.M., Wise, G.A. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants. *Journal of Pediatrics* 1992, 121:710-4.

3. Muhammad, R., Fernhoff, P., et al. Neurologic impairment in children associated with maternal dietary deficiency of cobalamin — Georgia, 2001. *MMWR Weekly*, Jan. 31, 2003/52(04):61-64.

4. Steen, M.T., Boddie, A.M., Sisher, A.J., Macmahon, W., Saxe, D., Sullivan, K.M., Dembure, P.P., Elsas, L.J. Neural-tube defects are associated with low concentrations of cobalamin (vitamin B₁₂) in amniotic fluid. *Prenatal Diagnosis* 1998, 18(6):545-55; Dawson, E.B., Evans, D.R., Van Hook, J.W. Amniotic fluid B₁₂ and folate levels associated with neural tube defects. *American Journal of Perinatology* 1998, 15(9):511-4; Thorand, B., Pietrzik, K., Prinze-Langenohl, R., Hages, M., Holzgreve, W. Maternal and fetal serum and red blood cell folate and vitamin B₁₂ concentrations in pregnancies affected by neural tube defects. *Zeitschrift fur*

Geburtshilfe und Neonatologie 1996, 200(5):176-80; Kirke, P.N., Molloy, A.M., Daily, L.E., Burke, H., Weir, D.G., Scott, J.M. Maternal plasma folate and vitamin B₁₂ are independent risk factors for neural tube defects. *Quarterly Journal of Medicine* 1993, 86(11):703-8; Weeks, E.W., Tamura, T., Davis, R.O., Birch, R., Vaughn, W.H., Franklin, J.C., Barganier, C., Cosper, P., Finley, S.C., Finley, W.H. Nutrient levels in amniotic fluid from women with normal and neural tube defect pregnancies. *Biology of the Neonate* 1992, 61(4):226-31.

5. Molloy, A.M., et al. Maternal vitamin B₁₂ status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics* 2009, 123:917-923.

6. Thompson, M.D., et al. Vitamin B₁₂ and neural tube defects: the Canadian experience. *Am J Clin Nutr* 2009, 89(suppl.):697S-701S.

7. Ramakrishna, T. Vitamins and brain development. *Physiological Research* 1999, 48(3):175-87.

8. Shojania, A.M. Folic acid and vitamin B₁₂ deficiency in pregnancy and in the neonatal period. *Clinics in Perinatology* 1984, 11(2):433-59.

9. Davis, J.R., Goldenring, J., Lubin, B.H. Nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants. *American Journal of Diseases of Children* 1981, 135:566-567.

10. Graham, S.M., Arvela, O.M., Wise, G.A. Long-term neurological consequences of nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants. *Journal of Pediatrics* 1992, 121:710-4.

11. Crane, M.G., Register, U.D., Lukens, R.H., Gregory, R. Cobalamin (CBL) studies on two total vegetarian (vegan) families. *Vegetarian Nutrition: An International Journal* 1998, 2(3):87-92.

12. Watanabe, F., Katsura, H., Takenaka, S., Fujita, T., Abe, K., Tamura, Y., Nakatsuka, T., Nakano, Y. Pseudovitamin B(12) is the predominant cobamide of an algal health food, spirulina tablets. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1999, 47(11):4736-41. Виж също: Vegetarian Society UK fact sheet. „Vitamin B₁₂“ <http://www.vegsoc.org/info/B12.html>

13. Byrne, S. „The myths of vegetarianism“, *Nexus Magazine*, 2002 (online).

14. Davis, J.R., Goldenring, J., Lubin, B.H. Nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants. *American Journal of Diseases of Children* 1981,

135:566-567.

15. Krajcovicova-Kudlackova, M., Blazicek, P., Babinska, K., Kopcova, J., Klvanova, J., Bederova, A., Magalova, T. Traditional and alternative nutrition — levels of homocysteine and lipid parameters in adults. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2000, 60(8):657-64.

16. Herrmann, W., Schorr, H., Purschwitz, K., Rassoul, F., Richter, V. Total homocysteine, vitamin B(12), and total antioxidant status in vegetarians. *Clinical Chemistry* 2001, 47(6):1094-101.

17. Bissoli, L., Di Francesco, V., Ballarin, A., Mandragona, R., Trespidi, R., Brocco, G., Caruso, B., Bosello, O., Zamboni, M. Effect of vegetarian diet on homocysteine levels. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2002, 46(2):73-9.

18. Crane, M.G., Register, U.D., Lukens, R.H., Gregory, R. Cobalamin (CBL) studies on two total vegetarian (vegan) families. *Vegetarian Nutrition: An International Journal* 1998, 2(3):87-92.

19. Bjorke-Monsen, A.L., Ueland, P.M., Vollset, S.E., Guttormsen, A.B., Markestad, T., Solheim, E., Refsum, H. Determinants of cobalamin status in newborns. *Pediatrics* 2001, 108(3):624-630.

20. Gadowsky, S.L., Gale, K., Wolfe, S., Jory, J., Gibson, R., O'Connor, D. Biochemical folate, B₁₂, and iron status of a group of pregnant adolescents accessed through the public health system in southern Ontario. *Journal of Adolescent Health* 1995, 16:465-474.

21. Graham, S.M., Arvela, O.M., Wise, G.A. Long-term neurological consequences of nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants *Journal of Pediatrics* 1992, 121:710-4.

22. Louwman, M., van Dusseldorph, M., van de Vijver, F.J.R., Thomas, C.M.G., Schneede, J., Ueland, P.N., Refsum, H., van Staveren, W.A. Signs of impaired cognitive function in adolescents with marginal cobalamin status. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000, 72:762-9.

23. Licht, D.J., Berry, G.T., Brooks, D.G., Younkin, D.P. Reversible subacute combined degeneration of the spinal cord in a fourteen-year-old due to a strict vegan diet. *Clinical Pediatrics* 2001, 40(7):413-5.

24. Toronto Sun. „Boy paralyzed by forgotten disease“ Dec. 17, 2007, by Michele Mandel.

25. Fuhrman. Цит. в: www.breathing.com/articles/vitamin-B12-vegan.html

26. Murphy, M.M., et al. Longitudinal study of the effect of pregnancy on maternal and fetal cobalamin status in healthy women and their offspring. *J Nutr* (2007) 137:1863-1867.
27. Cohen, M. The toppling toddler. *Discover* 2001, 22(11), online.
28. Dr. Rinaldo. Цит. в сайта на клиника „Майо“: „Spotlight in Childhood Diseases“ Mayoclinic.com.
29. Roze, E., et al. Neuropsychiatric disturbances in presumed late — onset cobalamin C disease. *Archives of Neurology* 2003, 60(10):1457-62.
30. Ciani, F., et al. Lethal late onset cblB methylmalonic aciduria. *Critical Care Medicine*, 2000, 28:2119-21.
31. Bhatt, цит. в: „Vitamin disorder may be key to autism“ *London Daily Telegraph*, Aug. 17, 1995.
32. Baker, Sidney, личен разговор.
33. Brenner, Arnold, „Vitamin B₁₂ and the autism spectrum“ писмо до лекари и родители, June 26, 1996.
34. Brenner, A., отворено писмо до лекарите 1996.
35. Презентация пред Defeat Autism Now! (DAN!) Conference, 2003.
36. Ibid.
37. Rimland, B.R., личен разговор, 2002.

[1] Според някои данни серумният B₁₂ дава фалшиви положителни резултати по време на бременност (ниски серумни стойности при липса на дефицит), но заради това спорно твърдение дефицитът на B₁₂ при бременните често се подценява и излага на голям риск както майките, така и децата им. ↑

[2] Озадачаващо е, че макар родителите на децата, обхванати от това проучване, да са високообразовани, а учените да са открили ниския кобаламинов статус още в бебешка възраст, единственото вероятно обяснение за продължителния дефицит е, че част от личните лекари явно не са провеждали редовни изследвания за B₁₂ в детството им, нито при необходимост са назначавали инжекции. Ние намираме подобно поведение за negliжиране на стандартите и немарливост по отношение на грижите за деца с установен дефицит. ↑

[3] Терапията с B₁₂ (хидроксикобаламин) е решение само при определени форми на хомоцистинурия. Тъй като последната може да

се дължи и на вродени дефекти в метаболизма на B_{12} или фолата, не всички деца се повлияват от B_{12} . При някои се налага лечение с биоактивен фолат, витамин B_6 , комбинация от витамини, бетаин и/или промени в белтъчния или аминокиселинен състав на храната (виж Глава 12). ↑

[4] Към момента съществуват твърде малко официални изследвания за връзката между аутизма и B_{12} . Единствената статия в MEDLINE по въпроса е от 1981 г. и е озаглавена „фолиевата киселина и B_{12} при аутизъм и невропсихиатрични нарушения в детството“ (T.L. Lowe et al. „Folic Acid and B_{12} in Autism and Neuropsychiatric disturbances of Childhood“. *Journal of the American Academy of Childhood Psychiatry*). Авторите заключават, че няма данни за нисък серумен B_{12} или фолат, нито за церебрален фолатен дефицит при деца с аутизъм и стойностите на тези деца не се различават от тези на останалите. Проучването обаче е несъстоятелно, защото не включва изследвания на ММК и хомоцистеин. ↑

ГЛАВА 7

ВИТАМИН В₁₂ И РАКЪТ, НАРУШЕНИТЕ ФУНКЦИИ НА ИМУННАТА СИСТЕМА И АВТОИМУННИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Доказано е, че хранителните режими с достатъчно количество от доставящите метилови групи фолат, холин и В₁₂ предотвратяват рака не само при животните, но и при хората.

Пол Франкъл
„Чудото на метилирането“ (1999) [1]

Избягването на рака е не само въпрос на късмет и гени. Макар че гените влияят на риска, начинът на живот и хранене играят важна превантивна роля, в която витамин В₁₂, изглежда, отново има критично значение.

В₁₂ е важен елемент от строежа на ДНК и производството на червени кръвни телца. Освен това е необходим за здравата имунна система. Както ще видите в тази глава, изследванията показват, че оптималните нива на В₁₂ могат да ви предпазят от деструктивните процеси, допринасящи за появата на рак и други смъртоносни заболявания.

НАБЪБВАЩАТА ИНФОРМАЦИЯ ЗА ДЕФИЦИТА НА В₁₂ И РАКА

Отдавна е известно, че пернициозната анемия — една от формите на дефицит на В₁₂, е свързана с повишен риск от рак на стомаха. В този случай и злокачественото заболяване, и анемията са резултат от автоимунен процес, в който организъмът атакува собствените си клетки и уврежда париеталните клетки в стомаха. След

това тези клетки не могат да произвеждат вътрешен фактор (необходим за метаболизма на V_{12}) и солна киселина (нужна за нормалното функциониране на стомаха и усвояването на V_{12}). Така се получават едновременно дефицит на V_{12} и увредени клетки, които могат да се превърнат в ракови.

По-малко известно е обаче, че ниските нива на V_{12} , изглежда, са рисков фактор и за други форми на рак, нямащи нищо общо с пернициозната анемия. Ето защо хората с дефицит на V_{12} , *независимо* от причината — непълноценно хранене, дефекти на метаболизма, стомашен байпас, стомашно-чревни операции, контакт с диазотен оксид, употреба на медикаменти, понижаващи нивото на V_{12} — може би несъзнателно се излагат на риск от злокачествени заболявания.

Една от най-ясните установени връзки е тази между рака на гърдата и дефицита на V_{12} . Учените в „Джонс Хопкинс“ измерват V_{12} в кръвни проби на жени, дарили кръв, и сравняват резултатите на 195 жени, развили впоследствие рак на гърдата, с тези на здрави жени. Установяват, че сред жените след менопауза рискът от рак на гърдата е *два до четири пъти* по-висок при тези с V_{12} в най-ниските 20%, отколкото при останалите. [2]

Защо ниските нива на V_{12} спомагат за развитието на рак?

Това е вълнуващо откритие, тъй като повишаването на приема на V_{12} е лесна стъпка. Дори жените, които се съпротивляват на други промени в начина си на живот, можещи да намалят риска от рак на гърдата, като например увеличаване на физическата активност, ограничаване на алкохола, намаляване приема на мазнини, могат просто да вземат добавки с високи дози V_{12} (ако проблемите не са свързани с метаболизма на витамина) или инжекции с V_{12} .^[1]

Други видове рак също се свързват, макар и некатегорично, с дефицита на витамин V_{12} . Сред тях са ракът на маточната шийка,

ракът на белите дробове и ракът на устната кухина (виж карето по-долу).

Защо ниските нива на B_{12} спомагат за развитието на рак? Една от причините е, че организмът се нуждае от големи количества B_{12} , за да работи фолатът, а една от основните задачи на фолата е да синтезира нуклеотидните „тухлички“ на ДНК. Когато фолатът остане неизползваем поради липсата на B_{12} , той не може да си върши работата.

Това дисбалансира осигуряването на „тухлички“ за ДНК и организмът се принуждава да промени структурата на ДНК, което може да я направи по-уязвима. Разкъсаните вериги на ДНК могат да мутират, а мутациите водят до рак. Изследванията показват, че разкъсването на хромозомите се свързва в значителна степен с дефицита на фолат или B_{12} (или с високи хомоцистеинови нива, които също са резултат от дефицит на витамин В) и че достатъчните добавки с B_{12} могат да намалят това разкъсване. [3]

ВЪЗМОЖНО ЛИ Е ДЕФИЦИТЪТ НА B_{12} ДА ПОВИШИ РИСКА ОТ РАК?

По-голям ли е рискът да развиете рак, ако нивата ви на B_{12} са прекалено ниски? Според резултата от изследванията — да. Ето част от заключенията в медицинската литература:

Учени от Алабама изследват жени във висок риск от рак на устата поради дъвчене на тютюн или бетел^[2]. Оказва се, че тези, които консумират по-малко животински продукти, по-често получават малигнени лезии от останалите, като най-висок е рискът при жените, приемащи малки количества както животински продукти, така и зеленчуци. [8] Резултатът не е учудващ, предвид факта, че B_{12} от животинските продукти и фолатът от зеленчуците работят ръка за ръка.

Освен това, дефицитът на B_{12} може да причини дефекти в биологичния процес, наречен метилиране, които да предизвикват „включване“ на грешни гени или хромозоми или да попречат на активирането на правилните. Абнормното метилиране е характерно за клетки в процес на израждане в ракови, а ученият Санг-Ун Чой отбелязва, че „Хипометилирането на геномната ДНК е често срещан

феномен при рака на дебелото черво, белите дробове, стомаха, матката и шийката на матката“. При някои видове се наблюдава и нарушено хиперметиране.

Каква е ролята на правилното метилиране и необходимите за него нутриенти в храната за предотвратяването на рака? Едно изследване показва, че храната с високо съдържание на фолат, нужен за правилното метилиране, се свързва с почти 40% понижаване на риска от рак на дебелото черво. (Помнете, че фолатът действа само в присъствието на витамин В₁₂, така че ако сте с дефицит на В₁₂ голяма част от фолата в организма ви ще остава неизползваема.) Друго проучване установява, че високите дози фолиева киселина и витамин В₁₂ забележимо намаляват предраковите клетки в слюнката на пушачите. Трето изследване, този път в Япония, открива, че пушачите, които приемат добавки от В₁₂ и фолиева киселина, показват драстичен обрат в измененията на клетките, свързани с развитието на рак. [9] Налице са също данни, свързващи неправилното метилиране и бедната на важните за него нутриенти храна с рак на черния дроб, мозъчни тумори в детска възраст, лимфома и рак на панкреаса. [10]

Лошото метилиране води и до високи нива на аминокиселината хомоцистеин, която увеличава риска не само за сърдечни заболявания (виж Глава 5), но може би и за рак (особено от типичните за жените видове). Онкологът Б.Т. Жу отбелязва, че високите нива на хомоцистеин вследствие недостиг на В₁₂, фолат и/или В₆, могат да предизвикат аномалии в разграждане на естрогените, намаляване нивата на определен естрогенен метаболит, възпрепятстващ развитието на рак, и натрупване на друг със „силен проканцерогенен“ ефект.

„Тази хипотеза — пише той, — предполага, че достатъчният хранителен прием на фолат, витамин В₆ и витамин В₁₂ може да намали свързания с хиперхомоцистеинемията риск от хормонално злокачествено заболяване“. [11]

Нещо повече: дефицитът на В₁₂ нарушава функциите на имунната система, а неадекватната имунна система не може да ви предпази от раковите клетки. Всъщност проблемите с имунната система, резултат от дефицита на В₁₂, са свързани не само с рак, но и с други проблеми, които ще разгледаме по-нататък в тази глава.

Метилирането е процесът, при който метиловите групи (молекули, изградени от един въглероден и три водородни атома) се свързват с различни вещества в организма и променят функциите им. Една от важните задачи на метилирането е да се предотврати изявата на потенциално увредени гени.

Д-р Пол Франкъл, специалист в областта, го обяснява с прости думи: „Представете си генетичния си строеж като план за строеж на къща, а метиловите групи — като поставени върху чертежа чашки за кафе. Тъй като можете да построите само онази част от плана, която виждате, когато преместите чашката, тя съответно покрива друг отрязък и той няма да бъде изграден — или казано на генетичен език — експресиран“. [12]

С остаряването организмът ни все по-трудно метилира правилно ДНК. В резултат на това се появяват все повече грешки в ДНК, които биха могли да доведат до експресия на ракови гени. Дефицитите на V_{12} , фолат, V_6 и холин, също както и прекомерната консумация на алкохол, значително повишават риска от неправилно метилиране.

Много важно е да оптимизирате приема си на нутриенти, подпомагаща и метилирането, преди да започне развитието на раков на процес. Подобряването на метилиращия статус след рак подобрява здравето на всички клетки, но за съжаление, това включва не само нормалните, но и раковите.

КОГАТО ДЕФИЦИТЪТ НА V_{12} ПРЕДИЗВИКВА ФАЛШИВИ ОПАСЕНИЯ ОТ РАК

Освен че реално повишава риска от рак, дефицитът на V_{12} повишава вероятността да получите *неправилна* диагноза за предракови лезии, особено при жените. Причината е, че дефицитът на витамин а деформира клетките на лигавицата на шийката на матката. Тези изменения предизвикват абнормни данни от цитонамазката, което често води след себе си допълнителни изследвания и дори ненужни операции.

Ето защо подозрението за предмалигнени клетки в цитонамазката винаги трябва да кара лекаря да назначи подробно

изследване за V_{12} , преди да постави окончателна диагноза, като терапия налагат и резултати в сивата зона.

При наша позната, на 57 г., диагнозата за дефицит на V_{12} дойде с най-малко 8 години закъснение.

За щастие, все пак беше навреме, за да я спаси от деменция, парализа, болка, страдание и ранна смърт. Въпреки че лекарите в началото определиха треперенето на ръцете и изтръпването като есенциален тремор или симптом на множествена склероза, синът ѝ (също медик) назначи изследванията за дефицит на V_{12} , които му препоръчах, и откри истинската диагноза: пернициозна анемия. Благодарение на това жената няма да пострада от безпощадния психичен и физически упадък, на който са осъдени много пациенти с неустановен дефицит на V_{12} . За жалост, това не ѝ спести дългите години на ненужни тревоги, разходи и страдание, предшестващи поставянето на диагнозата.

- Учени, изследвали нивата на V_{12} при жени с и без рак на шийката на матката, установяват, че фолиевата киселина и V_{12} имат протективен ефект. [4]

- Изследване на човешкия папилома вирус (HPV), свързан с развитието на рак на маточната шийка, установява, че жените с пониски нива на V_{12} са склонни към по-упорити инфекции с HPV. [5]

- Неотдавнашно проучване показва, че рискът от инвазивен рак на шийката на матката е силно повишен при жени с високи хомоцистеинови нива — аминокиселина, която при натрупване уврежда организма (виж Глава 5). Високият хомоцистеин от своя страна се свързва с ниски нива на фолат, витамин V_{12} и/или витамин V_6 . [6]

Очевидно е, че треморът е трябвало да наведе на мисълта за дефицит на V_{12} , след като неврологичните последици от този дефицит, сред които тремор и изтръпване, са описани в редица медицински текстове и статии (виж Глава 3). Освен това жената имаше тиреоидит на Хашимото — автоимунно заболяване, което ясно се свързва с автоимунната пернициозна анемия, и накрая, майка ѝ също е имала пернициозна анемия. Дефицитът стана видим от най-обикновеното и евтино изследване — серумният V_{12} , назначен от сина

й. Другите маркери (ММК и хомоцистеин) също бяха извън норма. По-нататъшните изследвания доказаха наличието на автоимунна пернициозна анемия.

Проблемът обаче можеше да бъде открит и много по-рано от другите лекари, включително от гинеколога. Жената бе имала проблемни цитонамазки в продължение на осем години, което не е рядкост при жени с дефицит на B_{12} (както вече посочихме, клетките на шийката на матката не се развиват нормално при липсата на достатъчни количества от витамина). Гинекологът обаче никога не бе изследвал нивата й на B_{12} . Вместо това беше назначавал цитонамазки на всеки шест месеца, които винаги бяха абнормни. Успоредно с това беше направил дилатация и кюртаж и бримкова електро хирургична ексцизия (LEEP) — все неприятни процедури. Те не се справили с атипичните цервикални клетки, но за сметка на това пациентката се беше измъчила от неспирния страх и напрежение в очакване на резултатите от биопсията. Гинекологът й настоявал за хистеректомия, но тя отказала, като предпочела цитонамазките два пъти годишно.

Жената беше диагностицирана с пернициозна анемия през юли 2000 г. и започна инжекции с B_{12} , а през октомври отново отиде при гинеколога си за цитонамазка. За първи път от осем години резултатите излязоха нормални. Това не беше изненада за нас, защото абнормните клетки бяха следствие от нелекуваната пернициозна анемия и след терапията всичко беше наред.

Подозирайки „грешка“, гинекологът й беше препоръчал да продължи цитонамазките два пъти годишно. Тя реши да изчака цяла година; резултатите от следващата също бяха идеални. Вече изминаха десет години, откакто започна инжекционната терапия с B_{12} и в цитонамазките все така не се откриват аномалии.

Не всички истории обаче са с такъв щастлив край. Ето една от другите.

През 2010 г. ни се обади Джена (сега на 39 години), която беше получила тежко увреждане вследствие на недиагностициран дефицит на B_{12} след поставянето на стомашен байпас. Нито един от лекарите й не бе назначил добавки с B_{12} или поне проследяване на статуса. Тя имаше множество признаци и симптоми на дефицит от

четири години, но специалистите не го бяха установили. Освен това имаше атипични клетки в цитонамазката, които бяха накарали гинеколога да приложи дилатация и кюртаж и бримкова електрохирургична ексцизия.

Абнормностите в клетките продължиха, докато най-сетне не се установи тежкият дефицит на V_{12} . Ако само един от лекарите ѝ, в това число гинекологът ѝ, бе запознат с признаците и симптомите на този дефицит, Джена нямаше да остане трайно прикована към инвалидната количка.

Джена е получила подостра комбинирана дегенерация на гръбначния стълб, причинена от късно открития дефицит на V_{12} . Няма чувствителност в краката, пикочният ѝ мехур не функционира нормално заради неврологично увреждане вследствие на дефицита. В резултат на това тя страда и от задържане на урина, чести инфекции на пикочните пътища и се нуждае от ежедневна катетеризация.

Възможно е атипичните цервикални клетки при жени с дефицит на V_{12} в крайна сметка да се превърнат в ракови, ако дефицитът не се лекува. (Това подсказва ясната връзка между дефицита на V_{12} и рака на маточната шийка). По тази причина лекарите, които заподозрат възможен дефицит при жени с проблемни цитонамазки, могат не само да им спестят време, пари и стрес, но и да спасят живота поне на някои от тях.

ЕФЕКТИТЕ НА V_{12} ВЪРХУ ИМУННАТА СИСТЕМА

Ракът е едно от последствията от увредената имунна система, но ниският V_{12} може да наруши функциите ѝ по много начини, а резултатите да приемат различни форми — повечето сериозни, а немалко и потенциално фатални.

Например дефицитът на V_{12} като че ли предизвиква абнормни реакции на организма към ваксините, което може да е живото опасно. Доказателства за това откриваме в неотдавнашно изследване на болнични пациенти в напреднала възраст с приложена ваксина срещу пневмония (същата, която се ползва от много възрастни хора).

Половината от участниците в проучването имат твърде ниски нива на V_{12} , а останалите — по-високи (при сходни възраст и диагнози).

Хората с дефицит на V_{12} са склонни към нежелани реакции спрямо ваксини.

Преди приложението на ваксината двете групи са с подобни нива на антителата срещу пневмония. След това обаче в групата с високи нива на V_{12} са отчетени много повече антитела, отколкото в тази с ниски. Това по думите на учените, идва да покаже, че макар ваксинацията да води до образуване на „помнещи клетки“, предназначени за борба с болестта, развитието им в ефективна сила зависи отчасти от нивото на витамин V_{12} .

„Тези находки могат да се окажат клинично значими — пишат учените, — защото ефективността на пневмококовата ваксина е едва от 46 до 70% при хората в напреднала възраст, а голяма част от тях имат субклиничен дефицит на витамин V_{12} “. [13]

В превод: ако сте в напреднала възраст и си правите пневмококова ваксина, но същевременно страдате от недостиг на V_{12} , може би си хвърляте парите на вятъра. Същото важи и ако сте по-млади. Ние сме убедени, че е безотговорно да се ваксинират пациенти със симптоми или риск от дефицит на V_{12} , без последният да се изследва.

Нещо повече: тъй като всяка ваксина може да има нежелани ефекти върху индивиди с увредена имунна система, смятаме, че вероятно дефицитът на V_{12} играе ключова роля в някои от хилядите тежки реакции към имунизации, наблюдаващи се ежегодно. Хората с дефицит на V_{12} са склонни към нежелани реакции спрямо ваксини, защото имунната им система не функционира пълноценно. Това е още една област, в която се налагат сериозни проучвания.

ОПАСНА ПРАКТИКА: ИМУНИЗАЦИЯ НА ХОРА С ДЕФИЦИТ НА V_{12}

През юни 2009 г. Световната здравна организация (СЗО) обяви епидемия от т.нар., свински грип (H1N1). Този вирус, както и други

грипни щамове, са особено опасни за хора с отслабена имунна система. Те може да не развият пълен имунитет след заразата и да бъдат заразени с един и същ вирус повече от веднъж.

Към днешна дата свинският грип не изглежда много по-опасен от типичните сезонни щамове. Той обаче може да доведе до тежки усложнения. През есента на 2009 г. например в болницата се зарази 32 годишната медицинска сестра Сузи. Беше много болна и отсъства от работа четири седмици. Защо се разболя толкова сериозно, след като беше ваксинирана само три седмици по-рано?

Това, което повечето лекари не знаеха, бе, че по време на имунизацията Сузи бе с дефицит на витамин В₁₂. Три години по-рано, с цел да отслабне тя се подлага на процедура за поставяне на байпас на стомаха. Никой не проследява нивото ѝ на В₁₂, не ѝ е назначена профилактика с добавки. Не ѝ е обяснено и че рано или късно ще получи дефицит на В₁₂ и ще се наложи доживотна терапия с прием на витамин. Според нас Сузи, подобно на възрастните пациенти, за които споменахме по-горе, не успява да изгради ефективна защита срещу грипния вирус, дори след ваксината, защото имунната ѝ система е увредена от дефицита на В₁₂.

Ето и още един въпрос, заслужаващ да се проучи: защо грипът засяга едни части на света по-силно, отколкото други? Неотдавна например беше съобщено, че в Мексико смъртността от свинския грип в пика на епидемията е по-висока, отколкото в други страни. За този повишен риск вероятно от значение са множество фактори, включително и непълноценното хранене и ограниченият достъп до медицинско обслужване. Интересно е обаче, че дефицитът на В₁₂ преобладава в страни с ниска консумация на животински продукти. Изследване на деца в училищна възраст в Мексико установи, че 22% от тях са със сериозен дефицит (серумен В₁₂ <140 pg/ml) поради непълноценно хранене и проблеми с усвояването, предизвикани от бактериални растежи в тънкото черво и инфекция с *Giardia lamblia* (гиардиаза). [14, 15] Тези данни показват, че когато анализират ефектите на грипните вируси по света, епидемиолозите трябва да вземат предвид и нивата на В₁₂.

СПИН (синдром на придобитата имунна недостатъчност) — болест, поразяваща имунната система и унищожяваща защитните механизми срещу много инфекции и злокачествени заболявания, се причинява от човешкия имунодефицитен вирус (HIV). Все повече данни показват, че при пациентите със СПИН често се наблюдава дефицит на B₁₂, който може също да играе роля в развитието на болестта.

Ниските нива на B₁₂ са често срещани при носителите на HIV инфекция.

Една от забележителните находки е, че дефицитът на B₁₂ е свързан с по-бързо настъпване на симптомите на СПИН при хора, заразени с HIV. Учени от „Джонс Хопкинс“ установяват, че независимо дали са подложени на медикаментозна терапия или не, „развитието на дефицит на витамин А или B₁₂ е свързано с намаляване на клетките CD4, а нормализирането на нивата на витамин А, витамин B₁₂ и цинк — с повишаването им“, и заключават: „Данните сочат, че микронутриентните дефицити са свързани с прогресирането на HIV-1 и подсказват възможността нормализирането им да повиши безсимптомната преживяемост“. [16] Подобно изследване, проведено от други учени, установява, че мъже с HIV и ниски серумни нива на B₁₂ преживяват „значително по-кратко време без СПИН“, отколкото тези с нормални стойности на B₁₂. [17]

В друго проучване учените откриват, че в експериментални условия няколко форми на витамин B₁₂ (включително метилкобаламин и хидроксикобаламин) възпрепятстват инфектирането на клетките с HIV. Авторите изказват хипотезата, че „тези и други свързани агенти могат да са от полза в антивирусната терапия“. [18]

Ниските нива на B₁₂ се срещат често при хора, заразени с HIV, като 1/3 от тях показват признаци на дефицит, а около половината имат симптоми на нисък B₁₂ [19] въпреки нормалните серумни нива. Една

от причините за това е, че пациентите с диария, свързана със СПИН, усвояват витаминна твърде непълноценно. [20] Друга причина са намаляването на стомашните киселини, вътрешният фактор и холотранскобаламин II (вещества, необходими за разграждането на V_{12} , транспорта му до червата и пренасянето му до клетките в организма). [21]

Възможно е V_{12} да играе значима роля за неврологичните симптоми при пациенти със СПИН. Почти 1/3 от болните страдат от невропатия, болезнено изтръпване или безчувственост в ходилата, краката, ръцете и дланите, подобно на пациентите с първична диагноза за дефицит на V_{12} (виж Глава 3). Свързаната с HIV невропатия може да е с различен произход, включително и вследствие употребата на медикаменти като Hivid, Videx, Zerit, Epivir, гапсон, Myambutol, изониазид, Flagyl, Taxol, Thalomid, Oncovin (някои от които впрочем понижават и нивата на V_{12}). Предвид честотата на дефицита при хората със СПИН обаче намалените запаси от V_{12} могат да допринесат за значителна част от свързаната с HIV невропатия.

Дори при индивиди със СПИН, при които нивата на V_{12} изглеждат нормални, метаболитните пътища на V_{12} може да са нарушени и да доведат до неврологични проблеми. Неотдавна група учени изследва пациенти със СПИН и миелопатия (увреждане на нервната система), пациенти със СПИН без миелопатия и контролна група без HIV. Първата група пациенти показват дефекти във важен път на V_{12} . Това е поредното доказателство, че „скритите“ проблеми с V_{12} са често явление при СПИН и могат да причинят или влошат неврологичните симптоми при много пациенти.

Друг страшен симптом на СПИН е деменцията, която често се появява в късните стадии на болестта. Тук отново откриваме дефицит на V_{12} в общата картина на състоянието. Както посочихме в Глава 2, дефицитът на V_{12} е сред причините за деменция при хората в напреднала възраст, затова е логично честият дефицит при пациенти със СПИН да допринесе за деменцията и в тази група.

Бъдещите изследвания ще ни помогнат да разберем по-добре връзката между симптомите на СПИН и дефицита на V_{12} . Междувременно, тъй като пътищата на V_{12} могат да се нарушат на

най-различни етапи от болестта, ние настоятелно препоръчваме всички пациенти с HIV или СПИН да се изследват за V_{12} , особено ако проявяват симптоми. Би било разумно и пациентите със СПИН профилактично да получават високи дози V_{12} .

Джордж, 38 годишен болен от СПИН, посети спешното ни отделение три пъти в рамките на 2 месеца, като се оплакваше от болезнена невропатия в ходилата. Прегледах изследванията му и забелязах; че никой не му е назначавал серумен V_{12} да не говорим за ММК. Вместо това лекувах невропатията му с Neurontin (неефективно) и му обяснявах, че нищо повече не може да се направи.

Казах му да си изследва нивата на ММК и V_{12} , но лекарите му не се вслушаха в съвета ми. Неотдавна попаднах на документите му и видях, че отново е бил в спешното отделение две години след прегледа му при мен. Тогава е имал анемия с признаци на дефицит на V_{12} , а гастроентерологът му съобщаваше за ендоскопия на стомаха, показваща атрофичен гастрит (възпаление и загуба на лигавица, водещи до значително намаляване на стомашните киселини и нарушаване на способността на организма да отделя V_{12} от протеина, за да бъде усвоен).

Джордж продължава да приема Neurontin, въпреки че това почти не намалява болките му. Назначили са му и Prevacid, който още повече ще понижи стомашните киселини и ще влоши и бездруго сериозния му дефицит на V_{12} . Предвид очевидния дефицит много вероятно е тази терапия да увеличи рисковете от все по-големи двигателни проблеми, болки и деменция.

Друг пациент, 33 годишният Сам, също диагностициран със СПИН, дойде в спешното отделение с оплаквания от слабост, безчувственост, спазми и неконтролируема болка в левия крак. Приемаше Zerit за невропатия и беше слаб, немощен и блед. При последния му прием (шест месеца по-рано) беше прегледан от психиатър за депресия. Бележките на лекаря показваха затруднена концентрация и отслабена памет.

СПИН В АФРИКА: ВРЪЗКА С V_{12} ?

СПИН е световен проблем, но най-силно засяга африканските държави. За това има множество причини, включително бедността и липсата на здравна просвета. Въпреки всичко ние предполагаме, че е възможно и дефицитът на V_{12} да играе известна роля за кризата в Африка.

Много африканци консумират предимно вегетарианска храна с ниско съдържание на V_{12} . [22] В същото време повечето жени там кърмят децата си, което е много добре, ако майката се храни пълноценно, но при непълноценно хранене може да доведе до изключително ниско ниво на V_{12} . Недохранването обаче е чест проблем в много области на Африка. Едно проучване показва, че децата в едно южноафриканско село приемат под 50% от препоръчителната дневна доза витамин V_{12} и множество други нутриенти. [23]

Предвид факта, че дефицитът на V_{12} нарушава способността на имунната система да се бори с инфекциите и може да ускори развитието на СПИН при HIV позитивни хора, повече от логично е да приемем, че ниските нива на V_{12} при милиони африканци могат също да са фактор в тази страшна епидемия. Разумно би било здравните власти, борещи се с кризата, да включат в превантивната си стратегия и усилия за подобряване на статуса на V_{12} при африканското население.

Сам беше във високорискова група за дефицит на V_{12} и с явни симптоми. Кръвните му изследвания показаха тежък дефицит. Серумният му V_{12} беше едва 132 pg/ml, а хомоцистеинът му беше завишен до 36 $\mu\text{mol/l}$, което неимоверно повишаваше съдовия риск. Имаше анемия, но без макроцитоза. Компютърната томография на мозъка му показва атрофия, което радиологът отбеляза като твърде необичайно за човек на неговата възраст. Мозъчната атрофия обаче е добре описана в литературата във връзка с дефицита на V_{12} , особено при децата.

ДЕФИЦИТЪТ НА V_{12} И АВТОИМУННИТЕ НАРУШЕНИЯ

Изглежда странно, че дефицитът на V_{12} участва както в потискането, така и в свръхактивирането на имунната система. Това

обаче е точно така, защото една от причините за дефицита е *пернициозната анемия* — автоимунно заболяване, при което организмът напада собствените си клетки.

Повечето лекари използват термина „пернициозна анемия“ неправилно. Тази диагноза е запазена за автоимунното нарушение, водещо до дисфункция на стомаха (гастритна атрофия, намалено производство на стомашни киселини, дефицит на вътрешен фактор, антиинтринзик-факторни и/или антипариетални антитела). Затова човек с дефицит на V_{12} вследствие на болестта на Крон, операция за поставяне на стомашен байпас, цъолиакия или непълноценно хранене *няма* пернициозна анемия. (Разбира се, и лекарите, и пациентите трябва да знаят, че без диагноза и лечение дефицитът на V_{12} може да е еднакво опасен и смъртоносен, независимо от причината. Дефицитът на кобаламин си е дефицит на кобаламин и трябва да се лекува, а причината му да бъде установена във всички форми на проявлението му.)

Автоимунната пернициозна анемия е състояние, при което автоимунен механизъм разрушава стомашната лигавица, в която се намират париеталните клетки. Последните отделят вътрешен фактор, който е необходим за усвояването на V_{12} . Липсата на вътрешен фактор води до дефицит на V_{12} . Смята се, че недостигът на секреция на вътрешен фактор е резултат от атрофия на стомашната лигавица, която от своя страна се причинява от имунно унищожаване на частите, отделящи киселина и пепсин.

Пациентите с пернициозна анемия отделят твърде малко стомашна киселина и често се оплакват от подуване и продължително чувство на пресищане след хранене. Прогресивното разрушаване на париеталните клетки води до намалена секреция на солна киселина и ензими, необходими за освобождаването на витамин V_{12} от храната. С времето това води до загуба и възпаление на стомашната лигавица и ахлоридрия (липса на стомашна киселина). Смята се, че унищожаването на стомашната лигавица е крайната фаза на автоимунния процес. При пациентите с пернициозна анемия обикновено се наблюдават антипариетални и/или антиинтринзик-факторни антитела.

Новите изследвания повдигат въпроса дали пернициозната анемия е автоимунно нарушение или се причинява от инфекциозно заболяване — от т.нар. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Учените разглеждат възможността дълготрайната инфекция с *H. pylori* да води до атрофичен гастрит и да е катализатор на автоимунно стомашно заболяване. Тази нова теория все още е предмет на спорове. [24] Независимо от причината, пациентите с автоимунна пернициозна анемия се нуждаят от проследяване с езофагогастродуоденоскопия (ЕГД) поради повишения риск от рак на стомаха и карциноиди (вид невроендокринни тумори). Хроничното повишение на хормона гастрин (наблюдавано при пациенти с пернициозна анемия) може да предизвика появата на тумори, наречени гастриноми.

Гастритни карциноиди развива приблизително един на всеки 25 пациенти с пернициозна анемия. След проследяване на пациенти с пернициозна анемия в продължение на 6,7 години, екип учени установява, че хроничният атрофичен гастрит е свързан с годишен риск от 0,14% за развитие на рак на стомаха. [26]

НА ВНИМАНИЕТО НА ЛЕКАРИТЕ: ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА ПЕРНИЦИОЗНА АНЕМИЯ

Критериите за диагностициране на автоимунна пернициозна анемия включват:

1. Наличие на атрофия в корпуса със или без засягане на атриума, установена чрез ЕГД.
2. Наличие на хиперплазия на ентерохромафин подобни клетки.
3. Хипохлорхидрия или ахлорхидрия (недостиг или липса на стомашна киселина).
4. Повишен серумен гастрин на гладно.
5. Понижени нива на пепсиноген I.
6. Антипариетални антитела (установяват се при 90% от лицата с пернициозна анемия, но специфичността им е само 50%).
7. Антиинтринзик-факторни антитела (много специфичен критерий за пернициозна анемия, но с ниска чувствителност от 50%).

Специалистите препоръчват пациентите с пернициозна анемия да преминават рутинно ендоскопско наблюдение на всеки две до пет години, но ако се оплакват от загуба на тегло, дисфагия, коремни болки, диспепсия и/или желязен дефицит, се налага незабавна ЕГД. Необходимо е пациентите с пернициозна анемия да се проследяват

поне веднъж годишно с клинично интервю и физикален преглед, за да се установят евентуални нови симптоми, които биха изисквали по-ранна ЕГД.

Поради автоимунния характер на пернициозната анемия хората в това състояние се намират в повишен риск от други автоимунни нарушения като щитовидни заболявания (до 32%), диабет тип I (3-4%) и витилиго (2-8%). Ето защо всички пациенти с автоимунни нарушения (особено на щитовидната функция) трябва винаги да се изследват и за пернициозна анемия/дефицит на B_{12} . И обратното, хората с установена автоимунна пернициозна анемия следва ежегодно да изследват (а при появата на симптоми и по-рано) функциите на щитовидната си жлеза. Други автоимунни заболявания, свързани с пернициозната анемия, са болест на Адисън, преждевременна яйчникова недостатъчност, ревматоиден артрит, лупус, хипопаратиреоидизъм, хипогамаглобулинемия, агамаглобулинемия, язвен колит и идиопатична адренокортикална инсуфициенция.

УВЕЛИЧАВА ЛИ НИСКИЯТ B_{12} РИСКА ОТ РАК И ДРУГИ ПРОБЛЕМИ, СВЪРЗАНИ С ИМУННАТА СИСТЕМА?

Изследванията показват, че дефицитът на B_{12} може да повиши индивидуалния риск от дисфункция на имунната система или рак, особено при наличие на:

- Автоимунно заболяване;
- Фамилна анамнеза за автоимунни заболявания или нарушения на имунната функция;
- Фамилна анамнеза за рак и по-конкретно за гастроинтестинални или „женски“ злокачествени заболявания;
- Аномалии в цитонамазката;
- Носителство на HIV или СПИН.
- депресия
- инсулти
- загуба на памет
- умора
- затруднения в ходенето
- падания

1. Frankel, P. *The Methylation Miracle*. New York: *St. Martin's Press*, 1999.
2. Wu, K., Helzlsouer, K.J., Comstock, G.W., Hoffman, S.C., Nadeau, M.R., Selhub, J. A prospective study on folate, B₁₂ and pyridoxal 5-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 1999, 8(3):209-17.
3. Choi, Sang-Woon. Vitamin B₁₂ deficiency: A new risk factor for breast cancer? *Nutrition Reviews* 1999, 57(8):250-53.
4. Alberg, A.J., Selhub, J., Shah, K.V, Viscidi, R.P., Comstock, G.W., Helzlsouer, K.J. The risk of cervical cancer in relation to serum concentrations of folate, vitamin B₁₂, and homocysteine. *Cancer Epidemiology Biomarkers, and Prevention* 2009, 9(7):761-4.
5. Sedjo, R.L., Inserra, P., Abrahamsen, M., Harris, R.B., Roe, D.J., Baldwin, S., Giuliano, A.R. Human papillomavirus persistence and nutrients involved in the methylation pathway among a cohort of young women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2002, 11(4): 353–9.
6. Weinstein, S.J., Ziegler, R.G., Selhub, J., Fears, T.R., Strickler, H.D., Brinton, L.A., Hamman, R.F., Levine, R.S., Mallin, K., Stolley, P.D. Elevated serum homocysteine levels and increased risk of invasive cervical cancer in U.S. women. *Cancer Causes and Control* 2001, 12(4): 317–24.
7. Piyathilake, C.J., Johanning, G.L., Macaluso, M., Whiteside, M., Oelschlager, D.K., Heimburger, D.C., Grizzle, W.E. Localized folate and vitamin B₁₂ deficient in squamous cell lung cancer is associated with global DNA hypomethylation. *Nutrition and Cancer* 2000, 37(1):99-107.
8. Carley, K.W., Punaiah, R., Alvarez, J.O., Heimburger, D.C., Anantha, N. Diet and oral premalignancy in female south Indian tobacco and betel chewers: A case-control study. *Nutr Cancer* 1994, 22(1):73-84.
9. И трите изследвания са цитирани в: Frankel, P. *The Methylation Miracle*. New York: *St. Martin's Press*, 1999.
10. Frankel. P. *The Methylation Miracle*. New York: *St. Martin's Press*, 1999.
11. Zhu, B.T. Medical hypothesis: Hyperhomocysteinemia is a risk factor for estrogen induced hormonal cancer. *International Journal of Oncology*, 2003, 22(3):499-508.

12. Frankel, P. *The Methylation Miracle*. New York: St. Martin's Press, 1999.
13. Fata, F., Herzlich, B., Schiffman, G., Ast, A. Impaired antibody responses to pneumococcal polysaccharide in elderly patients with low serum vitamin B₁₂ levels. *Annals of Internal Medicine* 1996, 124:299-304.
14. Rasmussen, S.A., Femhoff, P.M., Scanlon, K.S. Vitamin B₁₂ deficiency in children and adolescents. *J. Pediatr*, 2001, 138:10-17.
15. Allen, L.H., et al. Vitamin B₁₂ deficiency and malabsorption are highly prevalent in rural Mexican communities. *Am J Clin Nutr*, 1995, 62:1013-9.
16. Baum, M.K., Shor-Posner, G., Lu, Y., Rosner, B., Sauberlich, H.E., Fletcher, M.A., Szapocznik, J., Eisdorfer, C., Buring, J.E., Hennekens, C.H. *AIDS* 1995, 9(9):1051-6.
17. Tang, A.M., Graham, N.M., Chandra, R.K., Saah, A.J. Low serum vitamin B₁₂ concentrations are associated with faster human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) disease progression. *Journal of Nutrition* 1997, 127(2):345-51.
18. Weinberg, J.B., Shugars, D.C., Sherman, P.A., Sauls, D.L., Fyfe, J.A. Cobalamin inhibition of HIV-1 integrate and integration of HIV-1 DNA into cellular DNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1998, 246(2):393-7.
19. Herbert, V., Fong, W., Guile, V., Stopler, T. Low holotranscobalamin II is the earliest serum marker for subnormal vitamin B₁₂ (cobalamin) absorption in patients with AIDS. *American Journal of Hematology* 1990, 34(2):132-9.
20. Bjamason, I., Sharpstone, D.R., Francis, N., Marker, A., Taylor, C., Barrett, M., Macpherson, A., Baldwin, C., Menzies, I.S., Crane, R.C., Smith, T., Pozniak, A., Gazzard, B.G. Intestinal inflammation, ileal structure and function in HIV. *AIDS* 1996, 10(12):1385-91.
21. Herzlich, B.C., Schiano, T.D., Moussa, Z., Zimbalist, E., Panagopoulos, G., Ast, A., Nawabi, I. Decreased intrinsic factor secretion in AIDS: Relation to parietal cell acid secretory capacity and vitamin B₁₂ malabsorption. *American Journal of Gastroenterology* 1992, 87(12):1781-8.
22. Neumann, C.G. livestock development and impact on diet quality and the growth and development of children. Consultative Group on International Agricultural Research. <http://www.cigar.org>

23. Faber, M., Jogessar, V.B., Benade, A.J. Nutritional status and dietary intakes of children aged 2–5 years and their caregivers in a rural South African community. *International Journal of Food Science and Nutrition* 2001, 52(5):401-11.

24. Lahner, E., Annibale, B. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol*, 2009 November 7, 15(41):5121-5128.

25. Kokkola, A., et al. The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anaemia. A prospective follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1998, 33:88-92.

26. Lahner, E., et al. Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22:471-481.

[1] Когато е налице т.нар. блокиране на фолата, хомоцистеинът не се превръща в метионин и нивата му се покачват. Натрупването на хомоцистеин в кръвта има токсичен ефект върху кръвоносните съдове и води до образуването на плаки, които от своя страна причиняват оклузивни съдови проблеми като коронарна болест на сърцето, инфаркт на миокарда, церебрални съдови инциденти, транзиторни исхемични атаки, белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, стеноза на сънните и бъбречните артерии. ↑

[2] Бетел (*от инд. през португ. betel*), (*Piper betle*). Пълзящо тропическо растение от рода на черния пипер с червеникави лютивни ароматни листа, които се използват като дъвка в страните от Южна Азия; *има и значение* — дъвка, приготвена от листата на това растение и други примеси, с наркотично действие. — Бел.ред. ↑

ГЛАВА 8

ПОД НОЖА: ЗАЩО НИСКИТЕ НИВА НА V_{12} ПОВИШАВАТ РИСКА ПРИ ОПЕРАЦИЯ

Представете си чувството, когато ви кажат, че мъничкото ви, прекрасно четиримесечно бебенце се нуждае от операция. За щастие, уверяват ви лекарите, проблемът е решим. Костите на черепа му са се сраснали твърде рано, но хирургът ще отстрани малко тъкан, за да има място мозъкът му да расте.

В деня на операцията целувате дъщеричката си, която изглежда невъзможно крехка и безпомощна в носилката. Минутите едва се нижат, докато се опитвате да се убедите, че всичко ще е наред и тя ще се оправи. Най-сетне хирургът излиза от операционната, казва ви, че всичко е минало добре и вие си поемате въздух с облекчение.

По-късно обаче разбирате, че не е точно така. Бебенцето ви, щастливо и здраво преди операцията, спира да се усмихва, губи жизнеността и игривостта си. Преставя да се храни, става отпуснато и апатично. Обезводнява се до такава степен, че се налага спешно лечение. Магнитнорезонансната томография в болницата разкрива мозъчна атрофия. Изследванията показват изключително ниски нива на V_{12} , защото анестезията (диазотен оксид), използвана по време на операцията, е утежнила недиагностицирания дефицит на V_{12} на дъщеря ви. Сега тя е отчайващо зле и може никога да не се възстанови напълно.?

Няма операция — малка или голяма, която да не е съпътствана от риск. Дори в ръцете на най-добрите хирурзи и операционни екипи могат да възникнат непредвидими критични ситуации, които да доведат до осакатяване и даже смърт. Хората поемат този риск, защото операцията може да подобри или дори да спаси живота им.

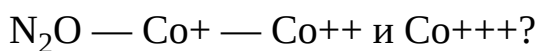
Операцията обаче може да се окаже много по-опасна, ако сте сред милионите хора, страдащи от неустановен дефицит на V_{12} . Ако имате дефицит, дори най-елементарната хирургична или стоматологична процедура може да се окаже опасна и даже смъртоносна, без лекарят или денталният специалист да заподозрат проблема, преди да е станало твърде късно.

Ако сте с дефицит на V_{12} , дори най-елементарната хирургична или стоматологична процедура може да се окаже опасна и даже смъртоносна.

Опасността за пациентите с дефицит на V_{12} е свързана с един много често срещан анестетик — диазотен оксид (N_2O), който се използва милиони пъти годишно за намаляване на болката и упояване при хирургични и стоматологични интервенции. Вероятно познавате това вещество като „райски газ“ — прозвище, получено заради прословутото му свойство да повишава настроението (което го прави и популярен наркотик). За хора с дефицит на V_{12} обаче в ефектите на райския газ няма нищо забавно, защото той има и друго необичайно свойство: деактивира витамин V_{12} в организма.

Кобаламинът (V_{12}) съществува в три степени на окисление (+1, +2 и +3). Когато консумираме храна, съдържаща V_{12} , приемаме добавки или дори получаваме инжекция, организмът ни трябва да ги превърне в активни коензими (метилкобаламин и аденозилкобаламин) — единствените използвани от тялото ни форми.

Тези коензими се намират в състояние +1. Това е необходимата биологично активна форма на V_{12} . Диазотният оксид нанася вреда, като необратимо окислява кобалтовия йон на витамин V_{12} от активно състояние + 1 в неактивни състояния +2 и +3.



Ето защо, ако човек и бездруго е с ниски нива на V_{12} , прилагането на диазотен оксид бързо води до критичен, животозастрашаващ дефицит.

Ако не страдате от дефицит на V_{12} , ефектите на N_2O обикновено не са опасни, защото организмът ви възстановява запасите си за няколко дни. Но ако нивата на V_{12} са ниски, имате изявен недостиг или неустановен проблем с усвояването на витамина, контактът с диазотен оксид по време на хирургичната процедура може да окаже пагубни последици — дори при хора в млада и средна възраст, които изглеждат чудесно преди операцията.

Историята, с която започнахме главата, почива на реален случай. [1] Това четиримесечно бебе е изглеждало здраво и нормално преди операцията въпреки недиагностицирания дефицит на V_{12} . Но сега, в резултат на неврологичното увреждане вследствие деактивирането на бездруго бедните му запаси след излагането на „райския газ“, то може да остане с психични и умствени увреждания за цял живот. Други пациенти с недоимък на V_{12} губят способността си да ходят, страдат от мъчителни болки, получават парализа или инконтиненция или развиват тежка деменция.

Вредите от диазотния оксид върху ума и тялото на пациентите с дефицит на V_{12} не е ново откритие. За феномена е съобщено преди повече от тридесет години, а в медицинската литература са описани десетки случаи. Нещо повече: тук не става дума за риск при шепа пациенти. „Диазотният оксид е много опасен при пациенти с дефицит на V_{12} — пишат неврохирурзите Катрин Холоуей и Антъни Алберико. — Тъй като дефицита на V_{12} не е рядкост, а N_2O се прилага повсеместно, във всяка (хирургична) практика има възможност за възникване на това усложнение“. Ето защо, подчертават те, „хирургът би следвало да търси данни за дефицит на V_{12} при всички пациенти“.

[2] За съжаление, повечето хирурзи не го правят, а последициите от този пропуск могат да са ужасяващи.

Шестдесет и девет годишен мъж е подложен на рутинна операция за доброкачествен проблем с простатата. През следващите две седмици обаче му става все по-трудно да ходи и губи чувствителност в краката си.

По същото време развива проблеми с жлъчния мехур и го приемат за втора операция. Въпреки лошата реакция към първата интервенция (вероятен знак за намалени запаси от V_{12}) лекарите отново използват диазотен оксид. След операцията пациентът е объркан, а липсата на чувствителност в краката се усилва. Четири месеца по-късно вече е парализиран от кръста надолу и едва използва ръцете си. Страда от инконтиненция, загуба на памет, дезориентация и други симптоми, наподобяващи на старческа деменция.

Минават три месеца, докато лекарите открият причината за парализата и психичното влошаване: сериозен дефицит на V_{12} , допълнително утежнен от употребата на диазотен оксид. Започва терапия с V_{12} , но твърде късно, за да се коригират всички симптоми. Година след началото на лечението и физиотерапията той успява да изминава без помощ само кратки разстояния. [3]

Този пациент е пострадал тежко, когато лекарите са го изложили на диазотен оксид, без да открият съществуващия дефицит на V_{12} . Техните действия обаче са като „по учебник“: защото в „учебника“ не се казва нищо за изследването на нивото на V_{12} преди оперативна намеса.

Ако сте били подлагани на операция, всичко това сигурно ви учудва, понеже преди нея са ви направили куп изследвания с впечатляващи названия и съкращения. Но ако погледнете списъка, вероятно ще откриете, че там не присъства серумен V_{12} — най-елементарният тест за дефицит на витамин, да не говорим за ММК в урина, с която често се откриват пациенти в сивата зона.

Макар и рядко, някои анестезиолози прилагат на пациентите си еднократни инжекции с V_{12} преди процедури с диазотен оксид, за да намалят риска от опасна реакция при индивиди с дефицит. Тези еднократни дози обаче трудно могат да протектират усложненията при пациенти с тежък дефицит, изложени на действието на диазотен оксид часове наред. Освен това така не се откриват предоперативни дефицити, които ще продължат да нанасят коварна вреда, а не е изключено и да играят роля за нарушенията, довели до необходимостта от операция. (Недостигът на V_{12} например може да причини болки в шията и гърба с парестезия, заради които да бъде назначена операция.) Освен това прилагането на единична инжекция с

V_{12} на недиагностициран пациент може да замъгли резултатите от бъдещи лабораторни изследвания, така че и други лекари да не открият дефицита.

Защо лекарите и стоматолозите не назначават изследвания за V_{12} преди оперативните процедури? Една от причините е цената: скринингът ще струва около 90 долара на застрахователната ви компания. Друга причина е, че много лекари — погрешно — приемат, че стандартната пълна кръвна картина би издала и евентуални проблеми с V_{12} . Основната причина обаче е, че много специалисти просто не са запознати с рисковете, които носи излагането на пациенти с дефицит на действието на диазотния оксид. Дори тези, които знаят за потенциалните отрицателни ефекти, смятат, че такива случаи са изключително редки. Тук обаче почти със сигурност грешат. Това невежество може да доведе до увреждания, инвалидност и неблагоприятен изход за милиони уязвими пациенти.

ВЪРХЪТ НА АЙСБЕРГА

Пациентите с тежки реакции към N_2O имат едно малко предимство: благодарение на драматичните си симптоми много от тях се диагностицират правилно, макар понякога това да отнема месеци и да се случва прекалено късно, за да се постигне пълно възстановяване.

Какво да кажем обаче за останалите, при които страничните ефекти биват обявявани за „типични“ или „очаквани“ след хирургична процедура? Милиони пациенти се влошават след операция за сърдечен байпас, рак, проблеми в шията или гърба, неврохирургични интервенции и др. Някои от най-често срещаните проблеми, наблюдавани при следоперативни пациенти, са:

- депресия
- падания
- загуба на памет
- умора
- затруднения в ходенето
- падания

N_2O : ОПАСЕН НАРКОТИК

Не всички случаи на дефицит на V_{12} , свързан с употребата на диазотен оксид, са следствие от хирургични и дентални процедури. Не са рядкост и проблемите, възникнали при хора, които го използват като наркотик.

През 2006 г. беше съобщено за 33 годишен спешен пациент с прояви на налудности и странно поведение. Бил убеден, че е част от експеримент на НАСА, и се описвал като „интерфейс“ между хората и машините. Счупил прозорец у дома, потрошил мебелите, блъснал се с колелото си в движещ се автомобил и разказвал на всички, че някой го контролира. Твърдял, че действията му са част от „обучението“ но не можел да обясни целта на това обучение.

Заявил, че му е казано, че има втора съпруга и затова трябва да убие настоящата. Съпругата му информирала екипа в спешното отделение, че досега мъжът ѝ не е имал психиатрични заболявания и налудности, както и че е работел като медицински технолог. Кръвните му резултати били „в норма“, а проверката за наркотици — отрицателна. Когато обаче го разпитали, признал, че използва райски газ. Купил си няколко касетки с газови патрони за разбиване на сметана (Whip-It) от кулинарен магазин, пригодил си маска за обдишване и всеки ден вдишвал от райския газ, за да се еуфоризира. Това продължило четири седмици преди постъпването му в спешното отделение. Пациентът нямал отклонения в кръвната картина, а формално V_{12} бил в норма (202 pg/ml), но на практика — в сивата зона, и съпроводен от видими признаци на дефицит. Референтните стойности на лабораторията за серумен V_{12} били 180–900 pg/ml. Тъй като резултатът бил близък до долната граница, лекарите все пак назначили ММК и хомоцистеин, които показали изключително високи нива. Мъжът започнал агресивна инжекционна терапия с V_{12} и в рамките на две седмици настъпило значително подобрене, а налудностите започнали да отшумяват. [4]

Диазотният оксид от патроните за разбиване на сметана е популярен наркотик и употребата му следва да се подозира при всички деца, тийнейджъри и младежи с психиатрични или неврологични симптоми. Изследването на серумен V_{12} , ММК и хомоцистеин при тези пациенти може да спаси живота им.

- невропатии или необясними болки

- объркване
- слабост
- транзиторни исхемични атаки
- проблеми с равновесието
- световъртеж
- инконтиненция.

Медиците често приемат изброените за неприятни, но неизбежни рискове на хирургията, особено при хора в напреднала възраст, при гръбначни операции и неврологични процедури. Все пак интересното е, че всички те могат да са и симптоми на кобаламинов дефицит. Разбира се, постоперативните усложнения имат най-различни причини и дефицитът на V_{12} е само една от тях. Помислете обаче, че една трета от възрастните имат гранични стойности на V_{12} , а поне 15% от хората в напреднала възраст (и 40% от тези със значителни здравословни проблеми, които най-често се подлагат на операция) страдат от сериозен дефицит. Това прави милиони пациенти в риск.

А сега помислете, че американските болници извършват над 53 милиона хирургични операции годишно, при много от които се използва диазотен оксид, но същевременно съвсем малко пациенти биват изследвания за недостиг на V_{12} . Стоматолозите също правят милиони хирургични процедури, много от които включват употребата на райски газ, но малко от тях обръщат внимание на анамнезата, риска или признаците на дефицит. Някои предлагат N_2O дори при почистване на зъбен камък.

Всичко това — милионите пациенти с висок риск, милионите хирургични процедури с диазотен оксид и практическата липса на скрининг за V_{12} — създава огромен потенциал за сериозни, животозастрашаващи последици. Анестезиологът Джони Хобхан отбелязва, че когато към уравнението се добави фактът, че често минават няколко седмици, докато се развият симптомите, спокойно можем да предположим „по-голяма честота на неврологични дефицити, отколкото се вижда от публикуваните случаи“. [5] Д-р Холоуей и д-р Алберико се присъединяват към твърдението му, като казват: „Искушаваме се да спекулираме колко ли много неочаквани постоперативни неврологични дефицити при хирургичните пациенти

всъщност се дължат на дефицит на V_{12} и употребата на диазотен оксид“. [6]

Наистина обаче можем само да спекулираме, защото този проблем никога не е бил предмет на задълбочено епидемиологично проучване. Все пак логиката ни казва, че на всеки пациент, диагностициран с очевидни симптоми на дефицит на V_{12} вследствие употребата на райски газ, вероятно отговарят много други, чиито симптоми са приети за случайни. За един пациент с граничен дефицит, подложен на кратка хирургична процедура, тези усложнения могат да са леки — като намалена чувствителност и изтръпване в краката (въпреки че те ще прогресират в течение на седмици и месеци и ако не бъдат лекувани, ще доведат до трайно увреждане). Но за пациент със сериозен дефицит, претърпял многочасова операция, например за сърдечен байпас, проблемите могат да възникнат непосредствено след нея. Той може да се парализира, да има симптоми на инсулт или действително да получи инсулт или инфаркт вследствие на силно завишените нива на хомоцистеин, предизвикани от дефицита на V_{12} (който би трябвало да поддържа нормалните нива на хомоцистеина, виж Глава 5). Като се вземе предвид, че лекарите като цяло не изследват V_{12} преди операция, вероятността за правилна диагноза постфактум е нищожна, особено когато катастрофалните последици могат да бъдат приписани на старостта или крехкото общо здраве.

Диазотният оксид, често използван анестетик, деактивира витамин V_{12} в организма.

Един от изводите, който не е само теория е, че повечето трагедии, причинени от N_2O , са можели да бъдат предотвратени. Множеството животозастрашаващи случаи, описани в медицинската литература, са пациенти с известни рискови фактори за дефицит на V_{12} или клинично изразени симптоми. Страданието им би могло да се избегне, ако лекарите бяха забелязали предупредителните знаци — малки отклонения в кръвните изследвания, съществуващи

неврологични или стомашно-чревни проблеми и други признаци на дефицит — и бяха назначили няколко елементарни изследвания.

Здрава, активна жена на 54 г. претърпява операция за доброкачествен кореман тумор. Месец по-късно започва да усеща изтръпване и да влачи десния си крак при ходене. Оперативната рана се инфектира и тя се подлага на втора процедура, отново под въздействието на диазотен оксид, въпреки че симптомите след първата би трябвало да послужат за знак за тревога.

„Две седмици по-късно — разказва лекарят, — тя стана толкова нестабилна, че ако затвореше очи, залиташе назад“ Скоро вече не може да стои самостоятелно, да закопчава ризата си или да пише четливо. [7]

Как можете да се предпазите от болката, парализата и деменцията, предизвикани от действието на диазотния оксид? Отговорът е съвсем прост. Ако вече ви е известно, че сте с проблеми с V_{12} , не позволявайте на анестезиолога или стоматолога ви да използват N_2O — съществуват други, по-безопасни и също толкова ефективни варианти. В противен случай изчислете риска си за дефицит (виж Глава 10). Ако той е повишен или проявявате симптоми, настоявайте за изследвания преди плановата операция с диазотен оксид. Дори рискът ви да не е над средния, пак е добре да се изследвате, особено ако вече не сте млади.

Уверете се, че лекарят ви не само ще изследва серумния ви V_{12} , но и че разбира, че резултати в сивата зона са тревожни. Ако някога сте имали постоперативни неврологични симптоми, трябва да се назначат също така изследвания за ММК в урина и хомоцистеин. Трите изследвания, взети заедно, могат надеждно да изключат дефицит на V_{12} . Допълнително внимание е необходимо при операции на пациенти с диагнози като множествена склероза, проблеми в развитието или неврологични нарушения.

Ако сте с повишен риск, изисквайте изследвания, дори лекарят или стоматологът да ви убеждават, че операцията ще е твърде кратка, за да доведе до усложнения. Вярно е, че колкото по-дълго сте изложени на въздействието на диазотния оксид, толкова по-голям е рискът, но както предупреждава неврологът Роз-Мари Марие: „При пациенти с гранични кобаламинови (V_{12}) запаси дори кратката

експозиция на диазотен оксид може да се окаже достатъчна, за да предизвика синдром на дефицит (на V_{12})“. [8] Освен това имайте предвид, че повтарящите се процедури, дори краткотрайни, могат да повишат риска от неврологични проблеми, свързани с N_2O .

Не се учудвайте, ако лекарят ви няма желание да назначи предоперативни изследвания за дефицит на V_{12} или дори да ви прегледа, ако възникнат симптоми след операция с приложение на N_2O . Неотдавна наш познат получи квадриплегия след седемчасова операция за дискова херния. Когато синът му помоли за изследвания за изключване на дефицит на V_{12} като възможна причина за парализата, неврохирургът отказа, въпреки че съпругата на пострадалия — медицинска сестра — му посочи медицински статии, описващи случаи на парализа при пациенти с дефицит на V_{12} след контакт с диазотен оксид. Подобна незаинтересуваност и противопоставяне са особено притеснителни, защото за разлика от много други следоперативни усложнения, симптомите на кобаламинов дефицит, причинен от райския газ, могат да бъдат частично или напълно коригирани — но само ако се уловят навреме. Ето някои примери от медицинската литература:

- Четиридесет и седем годишна бивша балерина се подлага на осемчасова козметична операция. Възстановява се добре шест седмици, но след това развива проблеми с равновесието, странни усещания в ръцете и краката, безчувственост и немощ. Започва да пада, ходи нестабилно. Лекарите установяват дефицит на V_{12} , причинен от диазотния оксид, и веднага назначават инжекционна терапия с V_{12} . В рамките на шестнадесет седмици състоянието ѝ се нормализира, като остава само леката умора. [9]

- Петдесет и девет годишен мъж претърпява операция за рак на кожата, но скоро започва да се чувства объркан и не може да стои прав, без да залита. Бдителен невролог установява причината за проблемите и започва агресивна терапия с V_{12} . След четири седмици мъжът вече стои прав и ходи, а след осем паметта и умствените му способности се нормализират. [10]

- Четиридесет и шест годишен мъж е подложен на малка операция с анестезия с диазотен оксид за отстраняване на киста. Лекарите дават зелена светлина на анестетика въпреки

предоперативните изследвания, показващи макроцитоза (уголемени еритроцити) — един от признаците на дефицит на V_{12} . След два дни мъжът получава безчувственост и изтръпване в пръстите на ръцете, а скоро след това развива абнормни усещания в двете стъпала, които бавно обхващат и торса, съпътствани от затруднения в равновесието и походката. Неврологичният преглед, изследванията за нервна проводимост и електромиографията (ЕМГ) показват отклонения, а неколкократно кръвни изследвания — гранична анемия, макроцитоза, тежък дефицит на V_{12} (118 pg/ml) и повишен хомоцистеин (87 $\mu\text{mol/l}$). Магнитнорезонансната томография на гръбначния мозък показва изменения, отговарящи на кобаламинов дефицит, и лекарите поставят диагноза подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък, свързана с въздействието на диазотен оксид. През следващите месеци мъжът бавно се подобрява. Шест месеца след появата на симптомите обаче сетивните дефицити в долните крайници са все още налице, заедно с абнормните рефлексии на дълбоките сухожилия. [11]

- Шестдесет и пет годишен мъж без анамнеза за сериозни медицински проблеми се подлага на операция за смяна на тазобедрена става под въздействието на диазотен оксид. Шестнадесет дни след интервенцията забелязва затруднения в походката и отслабване на паметта. Прегледът установява параплегия и подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък. Резултатът му от минитеста за психичен статус (MMSE) е 18/30, което говори за когнитивни увреждания или деменция, а магнитнорезонансната томография на мозъка показва умерена церебрална атрофия. Кръвните изследвания разкриват тежък дефицит на V_{12} . След терапията паметта му се подобрява, а резултатът от MMSE се повишава до 25/30, което се счита за нормално. „Пациентът ни имаше деменция, установена според критериите на Диагностичния и статистически наръчник на психичните разстройства^[1], четвърто издание, включително нарушения на паметта, смущения на интелектуалните функции и значителни нарушения на социалното и професионалното функциониране, свързани с комбинирана дегенерация на гръбначния мозък, типична за дефицит на витамин V_{12} “. [12] Предоперативните лабораторни изследвания показват макроцитна анемия, но този

признак на дефицита е пренебрегнат преди интервенцията. Лекарите обръщат внимание на кобаламиновия му статус едва след появата на тежките неврологични симптоми.

ДИАЗОТНИЯТ ОКСИД И ДЕЦАТА

Диазотният оксид се използва все по-често при различни диагностични процедури, особено при децата. Ето рекламата на болница, използваща този анестетик. Ще забележите, че не се и споменава за дефицит на V_{12} и за потенциалните опасности от употребата му.

„Групата въведе диазотния оксид в Детската болница в Минесота през 2004 г. С това нашата болница стана единствената в САЩ с програма за прилагане на диазотен оксид от сестринския персонал. Към момента диазотен оксид се използва за някои процедури в детските болници «Сейнт Пол» в Минеаполис и «Уест» в Минетонка. При много деца се прилага по време на радиологично изследване на отделителната система. При това изследване в пикочния мехур на детето се вкарва катетър, пикочният мехур се напълва и детето уринира върху подложки върху рентгенова маса за заснемане на изображения. При други деца се използва, когато се налага поставяне на абокат за венозни вливания или ядрено медицински процедури с използване на катетър и флуиди“. [13] (Повече по темата в Глава 12: Връзката между аутизма и V_{12}).

За разлика от споменатия по-горе хирург, който отказа да прегледа нашия познат за дефицит на V_{12} , дори след като научи за ефектите от диазотния оксид, повечето лекари са твърде съвестни, за да застрашат съзнателно живота на пациента си. От гледна точка на болните обаче е без значение дали погрешната диагноза е следствие от арогантност или невежество, защото резултатът е един и същ: болка, инвалидност, парализа, деменция или дори смърт.

РИСКОВЕТЕ ОТ СТОМАШНО-ЧРЕВНИ ОПЕРАЦИИ

Дотук говорихме за начините, по които операциите с използване на диазотен оксид за анестезия могат да влошат дефицита на V_{12} .

Някои хирургични интервенции обаче могат да *създадат* доживотен кобаламинов дефицит. Това не е свързано с анестезията, а с увреждане на способността на храносмилателната система да усвоява витамини. Такива са различните операции за отстраняване на част от стомаха или тънкото черво (особено на една част от него, наречена терминален илеум) или поставянето на стомашен байпас с цел намаляване на теглото.

НЕЧУТ ЗОВ ЗА ПОМОЩ

Колко ли пациенти страдат от неумолими симптоми на кобаламинов дефицит след хирургична процедура, защото са били изложени на въздействието на диазотен оксид при вече съществуващ дефицит или никой не е разпознал и назначил терапия за последиците от стомашно-чревна операция? Никой не знае. Ние обаче направихме неформален експеримент. Помолихме приятелка, занимаваща се с онлайн проучвания, набързо да прегледа дискуссионните групи в интернет и да види дали ще открие подобни истории. Само след петнадесет минути беше намерила дузина случаи, които звучаха особено подозрително. Ето някои от отчаяните коментари на тези пациенти:

- „Хирургът така и не ми даде V_{12} след операцията (за стомашен байпас). Накрая, когато толкова се влоших, че вече не можех да ходя (и няколко пъти звънях на доктора, за да помоля за помощ, но той ми казваше, че ще ми мине и било естествено да се чувствам така), ме приеха в болница и ми дадоха «тройна доза V_{12} ».“ „За съжаление, пациентът отбелязва, че след това не е получил допълнителна терапия с V_{12} и симптомите му продължават да се влошават“. „Сега, с тежка смес от Neurontin и Lortab от невролога, който казва, че съм получил неврологични увреждания, едва успявам да ходя на работа и изобщо да върша нещо, освен да се обливам в сълзи“.

- „Направиха ми операция за перде на очите под обща анестезия... След операцията на второто око не можех да стана сама от леглото. Казаха ми, че е от упойката и ще отmine след няколко дни. (Месеци по-късно обаче) няма промяна, само май се влошавам.“

- „Съпругът ми е с илеостомия от дванадесет години. През последните три години се появиха сериозни проблеми, свързани с

нервната система. Сега има тригеминална невралгия^[2] — нарушение на троичния нерв, причиняващо му мъчителна лицева болка. През последните месеци губи силата на ръцете си и има говорни затруднения. Заради ограничения ни застрахователен план може да ходи само по лекари, които не знаят много за проблема, само го тъпчат с лекарства и в общи линии му казват, че ще се наложи да свиква.“

- „Преди осем седмици получих жлъчна криза и няколко дни след това ми направиха лапароскопия... на следващия ден получих упорит световъртеж... Виждах замъглено, имах изтръпване и «иглички» в крайниците, болки в гърдите и чувство на напрегнатост и умора едновременно... Направиха ми магнитен резонанс, който показва нормални резултати. Кръвните изследвания не показаха признаци на анемия.^[3] Много приятели ми казаха, че проблемът може да е следствие от анестезията при операцията. Лекарят и хирургът ми обаче не обръщат внимание на тази възможност.“

- „Имам болест на Крон (възпалително заболяване на червата) над двадесет и пет години, като през последните четири усещам засилващи се симптоми — първо в ходилата, после в дланите. Два пъти ми е правена операция на гърба — веднъж заради лумбална стеноза и втори път заради периферна невропатия. Една операция за Крон с отстраняване на терминалния илеум. Няколко пъти са ме изследвали за дефицит на V_{12} и винаги са ми казвали, че резултатите са в норма. Вземам таблетки с V_{12} без рецепта, макар да ми е ясно, че няма голяма полза. Неврологът ми иска да ме изследва, за да определи вида на невропатията (може да се окаже лечима), но личният ми лекар дори не отговаря на телефонните ми обаждания — прекалено зает е да защитава интересите на застрахователите.“

Дали тези пациенти имат дефицит на V_{12} вследствие на операциите? Много е вероятно, предвид описаните симптоми. Всички те отчаяно се нуждаят от изследвания, а разказите им потвърждават, че жертвите на следоперативен кобаламинов дефицит не са рядкост — само рядко се установяват.

Ако ви се наложи стомашно-чревна операция, не се тревожете: важното е само редовно да се изследват нивата ви на V_{12} и ММК в урината и да ви се предписват инжекции с V_{12} или високи дози перорални/сублингвални таблетки до живот. За съжаление, много

лекари не го правят, дори при рискови пациенти, а други назначават изследвания, но допускат грешката да дефинират дефицита като серумен V_{12} под 200 или дори 180 $\mu\text{g/ml}$. Трети въобще не пускат изследвания, ако пациентът няма анемия или макроцитоза.

Затова, ако сте претърпели каквато и да било стомашно-чревна операция, трябва да поемете грижата за здравето си в свои ръце. В случай че не ви проследяват за проблеми с V_{12} , настоявайте за това, дори да нямате симптоми. Ако лекарят ви твърди, че е направил всичко необходимо, попитайте какви изследвания ви е назначил. Разберете точните стойности на серумния си V_{12} и вижте дали не попадат в сивата зона.

Ако резултатите ви наистина са добри, повтаряйте скрининга ежегодно, за да проверявате дали междувременно не сте развили дефицит, а ако се появят симптоми, изисквайте незабавни изследвания. Ако серумният ви V_{12} е в норма (не в сивата зона), но имате симптоми, изследвайте ММК в урина и хомоцистеин. Не приемайте за даденост, че лекарят ви се грижи за вас, защото това невинаги е така (виж карето). Горещо препоръчваме пробна терапия с високи дози V_{12} за всички пациенти със симптоматика, дори при липса на отклонения в резултатите (виж Глава 11).

Всички пациенти със стомашен байпас или болест на Крон, независимо дали са били оперирани, би следвало да приемат профилактично високи дози V_{12} ; без да се чака появата на симптоми, защото с времето рано или късно ще развият дефицит.

ГЛАВА 8 — БЕЛЕЖКИ

1. McNeely, James K., Buczulinski, Bogdan., Rosner, Diane R. Severe neurological impairment in an infant after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 2000, 93:1549-50.

2. Holloway, Kathryn., Alberico, Anthony. Postoperative myeloneuropathy: A preventable complication in patients with V_{12} deficiency. *Journal of Neurosurgery* May 1990, 72:732-6.

3. Marie, Rose-Marie, Le Biez, Eric, Busson, Philippe, Schaeffer, Stephane, Boiteau, Lydia. Dupuy, Benoit, Viader, Fausto. Nitrous oxide

anesthesia-associated myelopathy. *Archives of Neurology*, March 2000, 57:380-2.

4. Sethi, N.K., et al. Nitrous oxide „whipp-it“ abuse presenting with cobalamin responsive psychosis *J Med Toxicol*, Jun 2006, 2(2):71-4.

5. Hobbhahn, J. Are inhaled anaesthetics still toxic? Educational paper, provided by the European Society of Anaesthesiologists (ESA), April 2000, http://www.euroanesthesia.org/pages/education/rc_Vienna/03rcl.htm

6. Holloway, Kathryn, Alberico, Anthony. Postoperative myeloneuropathy: A preventable complication in patients with B₁₂ deficiency. *Journal of Neurosurgery*, May 1990, 72:732-6.

7. Schilling, Robert. Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin B₁₂ deficient subjects? *Journal of the American Medical Association*, March 28, 1986, 255:1605-6.

8. Marie, Rose-Marie, Le Biez, Eric, Busson, Philippe, Schaeffer, Stephane, Boiteau, Lydia, Dupuy, Benoit, Viader, Fausto. Nitrous oxide anesthesia-associated myelopathy. *Archives of Neurology*, March 2000, 57:380-2.

9. Hadzic, A., Glab, K.L, Sanborn, K., Thys, D. Severe neurologic deficit after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1995, 83:863-6.

10. Flippo, Teresa., Holder, Walter. Neurologic degeneration associated with nitrous oxide anesthesia in patients with vitamin B₁₂ deficiency. *Archives of Surgery* Dec. 1993, 128:1391-1395.

11. Renard., D., et al. Subacute combined degeneration of the spinal cord caused by nitrous oxide anesthesia. *Neurol Sci* 2009 30:75-76.

12. El Otmani, H., et al. Postoperative dementia: toxicity of nitrous oxide. *Encephale*, Jan-Feb 2007, 33(1):95-7.

13. [www.childrensmn.org/web/whats new/097261.asp](http://www.childrensmn.org/web/whats_new/097261.asp)

[1] Официален наръчник на Американската психиатрична асоциация, използван и по целия свят. — Бел.прев. ↑

[2] Болка по хода на троичния нерв. — Бел.ред. ↑

[3] Както вече обяснихме, кръвната картина сама по себе си не може да покаже дефицит на B₁₂, а той обикновено не влиза в рутинните изследвания. На МРТ не могат да се засекат ранни изменения. — Бел.авт. ↑

ГЛАВА 9

НЕ МОЖЕТЕ ДА ЗАЧЕНЕТЕ? КАК ДЕФИЦИТЪТ НА В₁₂ ДОПРИНАСЯ ЗА СТЕРИЛИТЕТА ПРИ МЪЖЕТЕ И ЖЕНИТЕ

Дефицитът на В₁₂ се свързва с безплодие... възможно е да настъпи бременност в условията на дефицит на В₁₂ но да е свързана с повтаряща се ранна загуба на плода.

д-р Майкъл Бенет
хематолог [1]

Дефицитът на В₁₂ води до намаляване броя и подвижността на сперматозоидите.

д-р Джоузеф Пизорно
д-р Майкъл Мъри [2]

Всяка година милиони двойки с радост научават, че мечтата им за семейство е на път да стане реалност. За една от всеки осем двойки, които искат дете обаче, мечтата се превръща в кошмар от тъга и разочарования, защото месеците и годините минават, а тестовете за бременност са безмилостно отрицателни. Други преживяват трагедията на спонтанния аборт или още по-страшно — на повтарящите се спонтанни аборти.

За много от бездетните двойки животът се превръща в безкрайна поредица от скъпи и често неуспешни терапии. За двойките, които успяват да заченат, но претърпяват спонтанни аборти, следващите опити са изпълнени със страх, превръщащ иначе щастливото

преживяване в изпълнено с тревоги изпитание, което често отново завършва с провал.

За безплодието при мъжа и жената има десетки причини — от ендометриоза, възпалителни заболявания на тазовите органи и поликистозни яйчници при жените до хормонални проблеми при мъжете или анти сперматозоидни антитела при някой от партньорите. Съществува обаче още един рисков фактор и при двата пола, който често се пренебрегва, дори от специалистите — дефицитът на V_{12} .

Един спонтанен аборт е достатъчно тъжно събитие, но жената, описана от д-р Майкъл Бенет, е изгубила седем бебета преди първото си раждане. След дългогодишни страдания тя има късмета да открие д-р Бенет, хематолог (специалист по кръвни заболявания), който установява тежкия ѝ дефицит на V_{12} . Лекува я с инжекционна терапия и девет месеца по-късно тя ражда здраво бебе, а след това — и още две. [3]

Съществува един рисков фактор и при двата пола, оставащ често пренебрегнат, дори от специалистите — дефицитът на V_{12}

Жената, чийто случай представя д-р Бенет, е една от четиринадесетте му пациентки в рамките на единадесет години, страдащи от безплодие или повтарящи се спонтанни аборти заради дефицит на V_{12} . Десет от тях зачеват успешно след терапия с витамин V_{12} , повечето в рамките на седмици. (Три от останалите вече се били отказали към момента на поставяне на диагнозата.)

Бенет отбелязва, че много от жените са били прегледани от гинеколози и лекувани с хормонални терапии, „но дефицитът на V_{12} е останал неустановен и едва много по-късно са били изпратени за консултация с хематолог“.

Такъв е и случаят с тридесет и три годишната жена, омъжена от седем години, която не спирала да се надява за бебе и постоянно се чудела защо не може да зачене. Едновременно с това се чувствала все поуморена, ходела трудно и забелязала, че вече не помни добре.

Лекарите ѝ нямат представа какъв е проблемът, докато не откриват признаци на макроцитна анемия и я насочват към хематологична клиника. Там установяват дефицита ѝ на B_{12} и започват инжекционна терапия.

През следващите три месеца пациентката се почувствала значително по-добре психически и походката ѝ се нормализирала. След шест месеца забременяла. Дългите години на очакване приключили с раждането на здраво момиченце. [4]

Други лекари също съобщават за успешни бременности при жени с безплодие след терапия с витамин B_{12} . За жалост, този дефицит често бива пренебрегван дори от специалистите, докато не минат месеци и дори години на безуспешни терапии. В резултат на това много двойки пропиляват десетки хиляди долари и преживяват разочарование след разочарование, при положение че проблемът би могъл да се реши с терапия с подходящ заместител на B_{12} и високи дози B_{12} .

Група лондонски учени например съобщава за случая на тридесетгодишна жена с анамнеза за безплодие, дължащо се отчасти на заболяване на тръбите. Тя има два неуспешни опита за *in vitro* оплождане — скъпа и времеемка процедура — като вторият завършва с образуването на много по-малко ооцити (яйцеклетки) от първия. При следващ преглед, когато се оплакала от странни усещания в дланите, лекарят назначил кръвни изследвания, които показали ниски нива на витамин B_{12} . Диагнозата: пернициозна анемия. След лечение с инжекционен B_{12} направила нов опит за *in vitro* оплождане, като този път отделила единадесет ооцита, но отново не забременяла. „В ретроспекцията, може би щеше да бъде разумно да изчакаме терапията с B_{12} да възстанови ендометриалната функция, преди да започнем следващия цикъл за *in vitro* оплождане“, пишат лекарите.

Авторите на текста отбелязват, че ановулация (липса на отделена яйцеклетка при месечния цикъл) се наблюдава при някои жени с дефицит на B_{12} вследствие на пернициозна анемия, както и че дефицитът води до аномалии в клетките на репродуктивната система (виж Глава 7), които могат да стигнат до маточната лигавица. Освен това дефицитът на кобаламин се свързва с абнормни нива на естроген, възпрепятстващи имплантацията на оплодената яйцеклетка.

Учудващо, медиците заключават: „Убедени сме, че връзката между дефицита на витамин В₁₂ и безплодието се нуждае от допълнително проучване, преди серумния В₁₂ да се включи в рутинните процедури при изследване на пациентки с безплодие за откриване на ранни случаи на дефицит“. [5] Не можем да се съгласим с това, тъй като изследването на серумен В₁₂ струва приблизително 90 долара, а на ММК в урина (при необходимост) — 150 долара. И двете бледнеят в сравнение с десетките хиляди долари, които всяка двойка харчи за *in vitro* процедури, които могат да останат неуспешни, ако е налице дефицит на В₁₂ — а при правилно лечение на евентуалния дефицит, могат да се окажат и излишни.

В медицинската литература е описан и случаят на тридесет и две годишна пациентка с безплодие, преминала четири процедури за изкуствено осеменяване без успех, преди лекарите да открият дефицит на желязо и на В₁₂. Два месеца след началото на терапия с перорално желязо и инжекционен В₁₂ жената забременява. Сега тя има две здрави деца, като второто е заченато без всякаква нужда от лечение. [6]

Учените все още не са сигурни защо дефицитът на В₁₂ затруднява зачеването или износването на бебето до термин. Д-р Бенет и колегите му предполагат, че ниските нива на кобаламин възпрепятстват овулацията и нормалното клетъчно делене на оплодената яйцеклетка, както и че измененията в маточната лигавица пречат на имплантирането ѝ. Високият хомоцистеин, предизвикан от ниския В₁₂, може да доведе до смърт на плода поради тромбоза (неправилно кръвосъсирване), недостатъчно кръвоснабдяване на плацентата, преекламписия (която може да причини конвулсии), преждевременно отделяне на плацентата или изоставане в развитието на плода.

Каквито и да са причините за връзката между В₁₂ и стерилитета или спонтанните аборти, д-р Бенет и колегите му са на мнение, че броят на случаите в собствената им практика „илюстрира важното значение на оценката на нивата на В₁₂... при всички пациентки, изследвани за безплодие или повтарящи се аборти“. Това е особено важно, подчертават те, в наши дни, когато жените в детеродна възраст

получават големи количества фолиева киселина от добавки и обогатени храни, защото високите нива на фолиева киселина могат да маскират дефицита на V_{12} .

ВРЪЗКАТА МЕЖДУ ДЕФИЦИТА НА V_{12} И СПОНТАННИТЕ АБОРТИ: МНОГО ПО-ЧЕСТО СРЕЩАНА, ОТКОЛКОТО ЛЕКАРИТЕ СМЯТАТ

На много места в медицинската литература се споменава, че дефицитът на V_{12} е сравнително рядка причина за неуспешната бременност. Реалността обаче говори друго. Неотдавнашно проучване например сравнява 36 пациентки, преживели нееднократна загуба на плода, с 40 жени, износили здрави бебета до термин. Учените откриват, че 31% от жените с няколко спонтанни аборта са с високи нива на хомоцистеин. (Повишеният хомоцистеин, както отбелязахме в Глава 5, се причинява от ниски нива на фолат, V_{12} и/или V_6 и лесно се лекува с добавката на тези витамини.) Шестнадесет процента от жените с нееднократни спонтанни аборти са хомозиготни носители на мутантен алел на MTHFR гена, което води до наднормени нива на хомоцистеина, а три от жените имат сериозен дефицит на V_{12} . [7]

Такива изследвания ще помогнат на много жени да забременеят и освен това ще предпазят много деца от пагубните вътреутробни ефекти на кобаламиновия дефицит. Както вече отбелязахме, недостигът на V_{12} е свързан със сериозни и потенциално фатални проблеми за развиващото се дете, включително дефекти на невралната тръба (виж Глава 6) и неврологични аномалии, които могат да доведат до умствено изоставане или аутизъм (виж глави 6 и 12).

През 2010 г. научихме за случая на жена, претърпяла операция за поставяне на стомашен байпас с цел отслабване през март 2003 г. Забременява през юли 2004 г., но изгубва плода. Има симптоми на дефицит на V_{12} и висок риск за това поради преживяната операция. През следващите две години признаците и симптомите на дефицит се влошават, но никой от лекарите не прави тази връзка.

Две години по-късно жената вече е с трайно неврологично увреждане, диагностицирано като „подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък — вторична на тежък дефицит на

витамин В₁₂“ *Терапията след операцията е цяла да предотврати трагедията, а може би и да спаси живота на бебето ѝ.*

МЪЖКИЯТ СТЕРИЛИТЕТ И ДЕФИЦИТЪТ НА В₁₂

В около 40% от случаите неспособността на двойката да зачене се дължи на стерилитет при мъжа. Тук витамин В₁₂ пак играе значителна роля и тя отново като цяло е пренебрегвана от медиците.

Връзката между мъжкия стерилитет и дефицита на В₁₂ доби известност през 80-те години на ХХ век, когато бе съобщено за изследване, в което 27% от мъжете с брой на сперматозоидите под 20 млн. успяват да ги повишат до над 100 млн. след терапия с 1000 µg витамин В₁₂ дневно. [8] Проучването е проведено в Япония от учени, публикували серия клинични и лабораторни изследвания, показващи благотворните ефекти на В₁₂ върху броя на сперматозоидите. Ето какво установяват те:

- Група учени дава високи дози В₁₂ перорално на мишки, на които предварително е приложен медикамент за понижаване броя на сперматозоидите. Десет седмици по-късно се отбелязва повишен брой и подвижност на сперматозоидите, както и процент на „добрите“ сперматозоиди при мишките, третирани с В₁₂, в сравнение с контролната група. „Резултатите показват, че (В₁₂) усилва функцията на тестисите — заключават авторите, — което води до повишено отделяне на зряла сперма“. [9]

- В друго изследване 57% от включените мъже с нисък брой на сперматозоидите показват повишаване след терапия с 6000 µg В₁₂ дневно. [10]

- Трета група учени изследва ефектите на В₁₂ Clomid (медикамент за лечение на безплодие при жени, но използвано понякога и при мъже) и комбинация от В₁₂ и Clomid върху мъже със стерилитет. Установяват, че при мъжете с брой на сперматозоидите над 10 млн./ml комбинацията от В₁₂ и Clomid води до повишаването му в 80% от случаите, а само В₁₂ — в над 60%. [11] Друго проучване на същата група показва, че при лечение с В₁₂ на 26 мъже със стерилитет в клинични условия концентрацията на сперматозоидите се повишава

при 38% от участниците, общият брой на сперматозоидите — при почти 54%, подвижността — при 50%, и общият брой на нормокинетичните сперматозоиди — също при 50%.

Ново изследване хвърля светлина върху връзката между V_{12} и мъжката фертилност, като показва, че ниските нива на витамина се отразяват на здравето на гонадите и спермата. Учените лишават плъхове от V_{12} и установяват последваща атрофия на семенните каналчета (в които се произвеждат сперматозоидите), както и непълноценно образуване на сперма. [13]

Налице са и данни, че добавките с V_{12} могат да помогнат на мъже с безплодие вследствие на други причини, различни от кобаламинов дефицит. Изследвания на гризачи с дисфункция на тестисите, предизвикана от рентгеново облъчване, показват, че високите дози от витамина могат да повишат диаметъра на семенните каналчета и броя на сперматозоидите. [14]

ЛЕЧЕНИЕ НА БЕЗПЛОДИЕТО: НАЙ-НАПРЕД НАЙ-ВАЖНОТО

Всяка година американците харчат милиони долари за медикаменти за лечение на безплодие, за изкуствено осеменяване и оплождане *in vitro*. Всички те имат своето място в решаването на проблема, но едва след като бъдат изчерпани други — елементарни, безопасни и евтини мерки.

В челните места на списъка стои изследването на статуса на V_{12} , включително серумен V_{12} , ММК в урина и хомоцистеин (виж Глави 1, 10 и 11). Ако се назначават рутинно на всички двойки с фертилни затруднения, тези прости изследвания могат да спестят страданията от безплодието, спонтанните аборти и мъртво ражданията на десетки хиляди мъже и жени.

Проф. Ралф Грасбек и Олга Имерслунд (знаменитите откриватели на наследствения дефицит на кубилин (CUBN) с кобаламинов дефицит) пишат, че дефицитът на V_{12} и фолат може да причини стерилитет. „Към всеки случай на безплодие първичната здравна грижа трябва да подходи с пробно лечение с микронутриенти, преди консултацията с репродуктивни специалисти“, предлага Грасбек.

ПРОБЛЕМИТЕ С ПИКОЧНИЯ МЕХУР И МЪЖКАТА СЕКСУАЛНОСТ

Притеснявате ли се дали ще стигнете навреме до тоалетната? Вземате ли Viagra или Cialis? Ако да, трябва да се изследвате за дефицит на V_{12} . Причината — дефицитът може да поразит т.нар. автономна нервна система. При липса на лечение увреждането може да доведе до импотентност при мъжете, хиперактивен пикочен мехур при мъжете и жените и уринарна или фекална инконтиненция при двата пола.

Ние не контролираме нервите на автономната си нервна система. Те се намират в стомаха, пикочния мехур, чревния тракт и гениталиите, като дефицита на V_{12} може да поразит всеки един от тези органи.

Едно от нервните увреждания на стомаха в резултат от недостига на V_{12} е гастропарезата. Тя пречи на стомаха да се изпразва правилно и води до симптоми като подуване, киселини, гастроезофагеален рефлукс, гадене, повръщане и констипация.

Нелекуваният дефицит причинява и проблеми с пикочния мехур, като уврежда намиращите се в него нерви и човек не може да разбере кога мехурът му е пълен. Това води до чести инфекции и постоянна задръжка на урина.

Кобаламиновият дефицит може да причини и импотентност и еректилна дисфункция при мъжете вследствие на увреждането на нервите на пениса, поради което постигането или задържането на ерекцията стават невъзможни.

Редовно виждаме общопрактикуващи лекари, интернисти и уролози да предписват лекарства на пациенти с еректилна дисфункция. Виждаме и как отдават проблема на други болестни процеси като диабет, импотентност или инконтиненция. Обикновено не се сезат, че причината или една от причините може да е дефицит на V_{12} . Това е огромна и трагична грешка, защото този дефицит се среща все по-често с напредване на възрастта, особено ако мъжът страда от еректилна дисфункция.

При диабетите има още по-голяма вероятност да станат жертва на погрешна диагноза, защото лекарите автоматично приемат, че еректилната им дисфункция се дължи на периферна невропатия в резултат на диабета. (Периферната невропатия, често срещана при диабетите, е следствие, от увреждане на нервите, пренасящи

информация към и от главния и гръбначния мозък. Сред симптомите на периферната невропатия са болка, загуба на чувствителност, неспособност за контролиране на мускулите.)

Дефицитът на V_{12} може да причини импотентност и еректилна дисфункция при мъжете.

Лекарите, които автоматично приписват периферната невропатия на вече диагностициран диабет, без да проверят други възможни причини за нея, явно забравят, че дефицитът на V_{12} също е често срещана причина за увреждане на автономната нервна система. И няма как да определят дали неврологичното увреждане, довело до еректилна дисфункция, е следствие от диабет или от дефицит на V_{12} , освен ако не назначат съответните изследвания. Казано на прост език, диабетната — невропатия наподобява невропатията в резултат на кобаламинов дефицит.

Същото важи и за пациенти с алкохолизъм, СПИН, рак и други нарушения, които биха могли да причинят увреждане на автономната нервна система. Приписването на периферната невропатия, на което и да е от тези състояния, без да се разгледа възможността да произтичат от дефицит на V_{12} , е проява на немарливост.

Когато симптоми като еректилна дисфункция или инконтиненция се дължат на дефицит на V_{12} , от решаващо значение е ранната терапия. Колкото по-дълго продължава проблемът, толкова по-трудно ще е лечението, а е възможно и увреждането да остане трайно. Въпреки това дори на късен етап терапията може да даде забележителни резултати.

НЯКОЛКО ПРИМЕРА ЗА ПЕРИФЕРНАТА НЕВРОПАТИЯ

Периферната невропатия е често срещано нарушение, като има различни форми и може да се дължи на разнородни причини. Засяга около 20 млн. души в Съединените щати и от състоянието страдат почти 60% от диабетиците. Симптомите зависят от типа на засегнатия нерв.

Трите основни типа нерви са сетивни (пренасящите сетивните усещания), моторни (контролиращите мускулите) и автономни (тези, които пренасят информацията до органите и жлезите). Невропатията може да засегне всеки от трите типа нерви или комбинация от тях. Симптомите също така зависят от това дали състоянието обхваща цялото тяло, или само един нерв (както при травма).

Автономните нерви контролират неволните и полуволевите функции като работата на вътрешните органи и кръвното налягане. Увреждането на автономните нерви се отразява на отделителните и репродуктивните органи, като води до широк кръг проблеми, сред които:

- затруднено начало на уринирането (т.нар. колебливо уриниране);
- чувство за непълно изпразване на мехура;
- импотентност;
- уринна инконтиненция;
- чревна инконтиненция;
- забавено изпразване на стомаха, водещо до гадене, подуване, повръщане и запек.

Както видяхме в Глава 3, нелекуваният дефицит на B_{12} води до подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък (ПКАГМ). През 2008 г. група учени изследват проблемите с уринирането при 8 пациенти (шестима мъже и две жени) с ПКАГМ. Всички те са със затруднения с ходенето, двама се придвижват с инвалидна количка, четирима са приковани към легло. „Уринарните симптоми включват задръжка на урина при четирима, колебливо уриниране при двама, неотложни позиви при четирима, инконтиненция при позиви при двама, повишена честота на уриниране при трима, слаба струя при четирима и усещане за непълно изпразване на мехура при трима от пациентите — описват авторите. — Едновременно с уринната инконтиненция двама от пациентите имат и фекална, петима — констипация, шестима — еректилна дисфункция, а един — атрофични изменения в краката.“

Пациентите са лекувани с ежедневни мускулни инжекции с B_{12} и са проследени в течение на 6 месеца. В края на периода уринарните проблеми са решени при трима, частично решени при четирима, а един показва минимално подобрене.

Учените заключават, че ПКАГМ е свързана с дисфункция на пикочния мехур при 113 от пациентите с умерени до тежки симптоми и може да се подобри чрез терапия с витамин В₁₂. [16]

Очевидно, не всички хора с еректилна дисфункция или проблеми с пикочния мехур или червата страдат от дефицит на В₁₂. Ние не знаем реалната честота на дефицита при тези състояния и е налице наболяла необходимост от задълбочени изследвания.

Знаем обаче, че дефицита на В₁₂ е често срещана и лесно лечима причина за тези нарушения. Изследването на В₁₂ при всички пациенти с подобни симптоми може да спаси десетки хиляди от инвалидизация и лошо качество на живота. Освен това може да спести на мнозина честите и понякога тежки странични ефекти от употребата на медикаменти като Viagra и Cialis.

И накрая, откриването и лечението на периферна невропатия, причинена от недостиг на В₁₂, може да спести на застрахователите, държавата и потребителите на медицински услуги огромни финансови средства. През 2010 г. например Cialis по 5 mg дневно струва 137 долара месечно, или 1644 долара годишно, а само едно хапче Viagra излиза 20,92 долара. Лекарите, предписващи подобни лекарства, без предварително да изключат дефицит на В₁₂, не просто вредят на много пациенти, а допринасят и за увеличението на медицинските разходи.

ГЛАВА 9 — БЕЛЕЖКИ

1. Bennett, M. Vitamin B₁₂ deficiency, infertility and recurrent fetal loss. *Journal of Reproductive Medicine* 2001, 46(3):209-12.
2. Pizzomo, J., Murray, M. „Male Infertility“ in *Textbook of Natural Medicine* Bastyr University, 1993 (online), <http://www.healty.net/library/books/textbook/Section6/MALEIN.PDF>
3. Bennett, M. Vitamin B₁₂ deficiency, infertility and recurrent fetal loss. *Journal of Reproductive Medicine*, 2001, 46(3):209-12.
4. Menachem, Y., Cohen, A.M., Mittelman, M. Cobalamin deficiency and infertility. *American Journal of Hematology* 1994, 46(2):152.
5. El-Nemr, A., Sabatini, L., Wilson, C., Lower, A.M., Al-Shawaf, T., Grudzinska, J.G. Vitamin B deficiency and IVF. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998, 18(2):192-3.

6. Sanfilippo J., Liu, Y. Vitamin B deficiency and infertility: Report of a case. *International Journal of Fertility* 1991, 36(1):36-8.

7. Raziel, A., Kornberg, Y., Friedler, S., Schachter, M., Sela, B.A., Ron-El, R. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy lost. *American Journal of Reproductive Immunology* 2001, 45(2):65-71.

8. Sandler, B., Faragher, B. Treatment of oligospermia with vitamin B₁₂. *Infertility* 1984, 7:133-8. Цит. в: Pizzomo, J., Murray, M. „Male Infertility“ in *Textbook of Natural Medicine* Bastyr University, 1993 (online),

<http://www.healthy.net/library/books/textbook.Section6/MALEIN.PDF>

9. Oshio, S., Ozaki, S., Ohkawa, I., Tajima, T., Kaneko, S., Mohri, H. Mecobalamin promotes mouse sperm maturation. *Andrologia* 1989, 21(2):167-73.

10. Kumamoto, Y., et al. Clinical efficacy of mecobalamin in treatment of oligospermia. Results of a double-blind comparative clinical study. *Acta Urological Japan* 1988, 34:1109-32, цит. в: Pizzomo, J., Murray, M. „Male Infertility“ in *Textbook of Natural Medicine* Bastyr University, 1993 (online),

<http://healthy.net/library/books/textbook.Section6/MALEIN.PDF>

11. Isoyama, R., Baba, Y., Harada, H., Kawai, S., Shimizu, Y., Fujii, M., Fujisawa, S., Takihara, H., Koshido, Y., Sakatoku, J. Clinical experience of methylcobalamin (CH₃-B₁₂)/clomiphene citrate combined treatment in male infertility. *Hinyokika Kyo* 1986, 32(8):1177-83.

12. Isoyama, R., Kawai, S., Shimizu, Y., Harada, H., Takihara, H., Baba, Y., Sakatoku, J. Clinical experience with methylcobalamin (CH₃-B₁₂) for male infertility. *Hinyokika Kyo* 1984, 30(4):581-6.

13. Kawata, T., Tamiki, A., Tashiro, A., Suga, K., Kamioka, S., Yamada, K., Wada, M., Tanaka, N., Tadakoro, T., Maekawa, A. Effect of vitamin B₁₂ deficiency on testicular tissue in rats fed by pair-feeding. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research* 1997, 67(1):17-21.

14. Oshio, S., Yazaki, T., Umeda, T., Ozaki, S., Ohkawa, I., Tajima, T., Yamada, T., Mohri, H. Effects of mecobalamin on testicular dysfunction induced by X ray irradiation in mice. *Nippon Yakutigaku Zasshi* 1991, 98(6):483-90.

15. Grasbeck, R. Infertility-folate, cobalamin and other micronutrients (evaluation). *Rondel*, 2002, 10. www.rondellen.net

16. Misra, U.K., et al. Bladder dysfunction in subacute combined degeneration: a clinical, MRI and urodynamic study. *J. Neurol* Dec. 2008, 255(12):1881-8.

ГЛАВА 10

ПРЕДПАЗЕТЕ СЕ: ЗАПЛАШЕНИ ЛИ СТЕ ОТ ДЕФИЦИТ НА В₁₂?

През целия си живот съм бил убеден, че информираният пациент е най-добрият пациент. Съветът ми към хората винаги е бил: „Бъдете отговорни за собственото си здраве“. Сега това е по-важно от всякога, защото в обществената здравна система никой друг няма да го направи.

д-р Ч. Евърет Куп
бивш министър на здравеопазването на САЩ [1]

На този етап от книгата може би вече си задавате въпроса: „А трябва ли аз да се тревожа?“.

Добър въпрос, защото милиони хора страдат от дефицит на В₁₂, а малцина получават правилна диагноза. По тази причина е необходимо да поемете нещата в свои ръце, за да запазите здравето и живота си. В тази глава ще ви покажем как да прецените дали и вие сте сред жертвите на тази тиха епидемия и ако да, какво следва да направите отгук насетне.

Преди всичко, помнете, че диагнозата „дефицит на В₁₂“ може да е добра новина. Това е състояние, подлежащо на просто лечение, и ако бъде установено навреме, симптомите ви ще изчезнат. Освен това терапията за това нарушение обикновено струва под петдесет долара годишно, което значително улеснява нещата. Ако диагнозата закъснее обаче и дойде едва след като са настъпили неврологични увреждания? В този случай е още по-важно да получите агресивна инжекционна терапия с метил-В₁₂ (виж Глава 11). Някои пациенти с дефицит,

установен на късен етап, виждат подобрения в рамките на седмици или месеци, а част от тях дори се радват на пълно излекуване на тежките неврологични проявления.

Такъв е примерът с Джон, 47 годишен инженер с тежък дефицит на V_{12} , който бавно го осакатява и остава незабелязан в продължение на години. Когато най-сетне му е поставена диагноза и първичният му невролог започва да го лекува с ежедневни инжекции с цианокобаламин, настъпва леко подобрение, но проблемите с фината и грубата моторика остават. След като прочел първото издание на тази книга, Джон помолил лекаря си да смени инжекциите с метил- V_{12} . Неврологът не бил запознат с различните форми на V_{12} , но се съгласил да проучи въпроса и да опита този вариант.

Пет дни след първата инжекция с метил- V_{12} Джон забелязва значителни подобрения, които продължили през следващите три седмици. Три месеца по-късно неврологичните симптоми напълно изчезват.

Случаят с Джон показва, че няма как да знаем предварително кой пациент ще се повлияе добре и кой не. Когато за първи път ни разказа историята си, Джон се съмняваше, че ще успее да се справи с всички симптоми, но точно това се случи. Затова, дори да получите диагноза в късен стадий на заболяването, настоявайте за агресивна терапия.

Разбира се, колкото по-рано се уточни проблемът, толкова по-добри са шансовете за пълно възстановяване. Някои случаи биват установени твърде късно и нямат щастлив край. Затова, ако след края на тази глава заподозрете, че ниските нива на V_{12} играят роля и във вашите медицински смущения, не се колебайте, а разберете със сигурност.

ИЗЧИСЛЕТЕ РИСКА ПРИ ВАС

Дефицитът на V_{12} не е като шарката или навехнатия глезен. Няма очевиден симптом като обрив или оток, който да помогне на вас или лекаря да постави незабавна диагноза. Вместо това са налице признаци и симптоми, които биха могли да говорят за дефицит, и рискови фактори, които увеличават вероятността от такъв. За да разберете дали и вие сте в опасност от кобаламинов дефицит, трябва да ги познавате и ако ги забележите, да уведомите лекаря си за това.

Колкото по-рано се уточни проблемът, толкова по-добри са шансовете за пълно възстановяване.

Как да разберете дали сте в риск? На следващите страници ще намерите въпросник с рисковите фактори и симптомите, най-често свързвани с дефицит на B_{12} , както и точките, съответстващи на всеки от тях. За улеснение сме го разделили на категории. За да определите своя риск, съберете точките си от всички категории и проверете резултата в таблицата накрая. Ако попълвате въпросника вместо свой близък, просто отговаряйте така, както би отговорил той.

ИМА ЛИ РИСК ПРИ ВАС

1. Неврологични симптоми

Ако имате някой от посочените по-долу симптоми, отбележете си две точки. Ако са повече от един, дайте си по една точка за всеки допълнителен симптом.

- Имате ли усещане за иглички, изтръпване или парене в ходилата, дланите, ръцете и/или краката?
 - Имате ли диагноза за диабетна или периферна невропатия?
 - Страдате ли от слабост в ръцете и/или краката?
 - Страдате ли от замайване или световъртеж?
 - Случва ли ви се да падате често?
 - Забелязали ли сте (вие или околните) необичайни промени в движенията ви — например, да ходите тромаво или широко разкрачени, или да сте започнали да пишете нечетливо?
 - Забелязвате ли проблеми с паметта или мисленето си — например затруднения при запомнянето на имена и дати, при събиране на числа или други сметки? Случва ли ви се да се чувствате объркани и дезориентирани? Страдате ли от проблеми с паметта или други симптоми на деменция?
 - Трудно ли се ориентирате за частите на тялото си, без да ги гледате? (Трудно ли ви е например да ходите в тъмното, ако не виждате краката си?)
 - Струват ли ви се изкривени възприятията ви за докосване или болка?

- Казвал ли ви е лекар, че имаше прекадена мускулна спастичност (липса на координация и прекомерни съкращения на мускулите)?

- Имате ли тремор?

- Страдате ли от уринна или фекална инконтиненция?

- Страдате ли от импотентност?

- Имате ли нарушения или загуба на зрението или отклонения при тестове за зрителни евокирани потенциали?

2. Психични симптоми

Ако имате някой от посочените по-долу симптоми, начислете си две точки. Ако са повече от един, дайте си по една точка за всеки допълнителен симптом.

- Преживявате ли необичайни промени в характера? Случва ли се например приятелите ви да казват, че не сте на себе си, или да ви се струва, че сте по-раздражителни от обичайното?

- Чувствате ли необичайна апатия или потиснатост? Диагностицирали ли са ви някога с депресия, включително следродилна? Спохождат ли ви мисли за самоубийство?

- Имате ли халюцинации и налудности?

- Проявявате ли насилие?

- Диагностицирали ли са ви с друга форма на психоза или психично заболяване, включително шизофрения или биполярно разстройство?

- Чувствате ли се по-параноични от обикновено по отношение на действията или намеренията на другите хора?

3. Хематологични признаци (кръвни аномалии)

Ако имате някой от посочените по-долу симптоми, си дайте две точки. Ако са повече от един, добавете си по една точка за всеки допълнителен симптом.

4. Гастроинтестинални рискови фактори

Ако сте с някой от посочените по-долу симптоми, начислете си две точки. Ако са повече от един, дайте си по една точка за всеки допълнителен симптом.

- Поставяна ли ви е диагноза възпаление и/или загуба на стомашна лигавица (стомашна атрофия)?

- Установено ли е намалено количество на стомашните киселини?

- Страдате ли от гастрит?
- Страдате ли от язва?
- Имате ли гастроезофагеален рефлукс (ГЕР)?
- Имате ли дивертикулоза?
- Имате ли открити предракови стомашно-чревни образувания или рак на храносмилателната система?
- Претърпявали ли сте стомашно-чревна резекция (частична или пълна гастректомия), операция за поставяне на стомашен байпас за намаляване на теглото или частично или пълно отстраняване на илеума (последната част на тънкото черво)?
- Имате ли синдром на малабсорбция като болест на Крон, възпаление на червата, синдром на раздразненото черво или цьолиакия (глутенова ентеропатия)?
- Имате ли близки с аутоимунна пернициозна анемия?
- Имате ли бактериален свръхрастеж в тънкото черво?
- Имате ли тения или други чревни паразити?

5. Общи рискови фактори

За всеки от изброените тук фактори си отбележете по една точка.

- Подлагани ли сте на операция, включително дентална, с употреба на диазотен оксид (райски газ)?
- Употребявате ли диазотен оксид като наркотик?
- Спазвате ли вегански, вегетариански, макробиотичен или суровоядски начин на хранене?
- Алкохолик ли сте?
- Приемате ли някой от следните медикаменти: инхибитори на протонната помпа (омепразол (*Prilosec*), Nexium, Prevacid, Protonix), H₂-блокери (ранитидин (*Zantac*), Pepcid, Tagamet, Axid), метформин (*Glucophage*), антиконвулсанти (фенитоин (*Dilantin*), фенобарбитал, Mysoline), калиеви добавки, контрацептиви, колхицин, неомицин, метотрексат, холестирамин (*Questran*), колестипол (*Colestid*) или аminosалицилова киселина?

6. Други признаци и симптоми, често свързвани с дефицит на В₁₂

За всеки от изброените тук фактори си отбележете по една точка.

- Страдате ли от умора, липса на енергия или слабост?

- Страдате ли от обща слабост?
- Забелязвате ли загуба на тегло или апетит?
- Страдате ли от болки в гърдите или недостиг на въздух при натоварване (например докато стигнете от леглото до тоалетната или кухнята)?
 - Забелязвате ли необичайна бледост, сивкав или лимоненожълт оттенък на кожата си?
 - Имате ли възпален, разранен или зачервен език?
 - Страдате ли от тинитус (шум в ушите)?
 - Ако сте от женски пол, лекарят ви съобщавал ли ви е за наличие на абнормни клетки от цитонамазка (цервикална дисплазия)?
 - Страдате ли от безплодие?

Оценка на риска

Нисък риск:	под 3 точки
Умерен риск:	3-6 точки
Висок риск:	7 и повече точки

СЛЕДВАЩАТА СЪПКА

• Ако резултатът ви сочи нисък риск и не страдате от нито едно от медицинските състояния, изброени по-долу, вероятно нивата ви на V_{12} са в норма. Не забравяйте обаче, че с възрастта те могат да спаднат (т.е. фактът, че днес нямате дефицит, не означава, че такъв няма да се появи след година), така че изследвайте нивата си на V_{12} ежегодно или по-често, ако се появят симптоми или рискови фактори.

• Ако сте с умерен риск, се нуждаете от скрининг за V_{12} . Запишете си час при лекаря. Ако проблемът действително се окаже дефицит на V_{12} , ранното му установяване може да доведе до пълно излекуване на симптомите.

• Ако имате висок риск, нямате време за губене. Запишете си първия възможен час при лекаря и се изследвайте. Ако той проявява скептицизъм или нежелание за това, бъдете настоятелни или при нужда потърсете друг специалист. Лекарят ви може да изключи и други болестни процеси, наподобяващи кобаламинов дефицит например хипофункция на щитовидната жлеза.

СПЕЦИФИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, УВЕЛИЧАВАЩИ РИСКА

Независимо от резултата ви от въпросника по-горе, сме убедени, че ако страдате или някога сте страдали от някое от изброените по-долу състояния, трябва възможно най-скоро да се изследвате за дефицит на В₁₂:

- деменция/болест на Алцхаймер;
- множествена склероза.
- аутизъм;
- неврологично заболяване;
- психиатрично заболяване;
- периферна невропатия (свързана с диабет, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия или друго заболяване);
- анемия (всички форми);
- синдром на придобитата имунна недостатъчност (СПИН);
- зрителен неврит или зрителна атрофия;
- дегенерация на макулата;
- конгестивна сърдечна недостатъчност;
- хиперхомоцистеинемия;
- инсулинозависим диабет (диабет тип I);
- вертиго;
- фибромиалгия;
- синдром на хроничната умора;
- шийна спондилоза;
- импотентност.

Ако лекарят ви е скептичен или не желае да ви изследва, бъдете настоятелни или при нужда се обърнете към друг специалист.

Трябва да се изследвате и ако страдате от хронични болки, оклузивно съдово нарушение (транзиторни исхемични атаки, или микроинсулти), както и ако сте имали цереброваскуларен инцидент (инсулт), белодробна емболия, инфаркт на миокарда, коронарна болест

на сърцето или дълбока венозна тромбоза. Хората с желязо дефицитна анемия, радикулопатия (нервно раздразнение в ръката или крака заради проблем в гърба или шията или вследствие на операция), анамнеза за алкохолизъм или кръвни аномалии като полицитемия или тромбоцитопения, също е наложително да се изследват. Дефицитът на витамин В₁₂ може да предизвика признаци и симптоми, наподобяващи или маскиращи се зад много от тези заболявания. Пациентите с бъбречни проблеми, на хемодиализа или с чернодробни заболявания (като хепатит или алкохолна чернодробна болест) трябва да изследват и нивата си на ММК в урина, защото отклонения в тях могат да дадат фалшиво високи резултати за серумен В₁₂.

ИЗБЯГВАЙТЕ САМОЛЕЧЕНИЕТО!

Много важно е да не се поддавате на изкушението сами да лекувате евентуални симптоми на кобаламинов дефицит. Приемът на В₁₂ преди съответните изследвания ще изкриви резултатите от тях, а така ще затрудните поставянето на правилна диагноза и ще попречи на ефективното лечение.

Ето защо, ако имате каквито и да било признаци и симптоми на дефицит, първо се изследвайте, преди да си купувате добавки с В₁₂ без рецепта (хапчета, таблетки за смучене, спрейове, В₁₂ за назално приложение или кремове). След скрининга лекарят ще определи дали сте с дефицит на В₁₂ и при необходимост ще назначи терапия.

Хората често си мислят, че могат да вземат високи дози В₁₂ няколко дни или седмици, а след това да ги спрат за един месец и да се изследват. Това обаче ще се отрази на резултатите и ще обърка лекарите, защото ще изглежда все едно никога не сте имали недостиг. След като направите изследванията, можете да започнете прием на таблетки за смучене с високи дози В₁₂ без рецепта — докато чакате резултатите, но не и преди това! В зависимост от симптомите и лабораторните находки лекарят ще ви предпише такива таблетки или инжекции.

Все пак ако вече сте приемали мултивитамици или други продукти, съдържащи В₁₂, и имате симптоми, все още се нуждаете от изследване. Просто не започвайте нови добавки с В₁₂, преди да сте се

изследвали, и задължително информирайте лекаря си, че сте приемали V_{12} -съдържаща добавка.

Ако се лекувате с високи дози V_{12} и забележите подобрене, не ги спирайте. Лекарят ви може да направи допълнителни изследвания или да модифицира терапията (например да ви назначи инжекционна форма V_{12}) в зависимост от данните от прегледа и симптомите ви.

КАКВО ДА КАЖЕМ ЗА ЛЕЧЕНИЕТО

По наше мнение инжекциите с V_{12} са за предпочитане спрямо пероралните форми в много случаи и *са абсолютно необходими при наличие на неврологични симптоми*. Това е противоречива тема, но лично сме виждали пациенти, при които високите дози перорален V_{12} и таблетките с V_{12} за смучене просто не работят. В медицинската литература също са описани подобни случаи.

- Имате ли уголемени еритроцити (макроцитоза)?
- Имате ли твърде малки еритроцити, желязен дефицит или желязо дефицитна анемия?
- Имате ли анемия (нисък хемоглобин)? Имате ли понижени тромбоцити или левкоцити?
- Над 60 години ли сте?
- Имате ли проблем с щитовидната жлеза или автоимунно заболяване — лупус, инсулинозависим диабет, ревматоиден артрит, тиреоидит на Хашимото, болест на Грейвс, болест на Адисън, витилиго, хипогамаглобулинемия или агамаглобулинемия?
- Имали ли сте някога злокачествено заболяване? Лекувани ли сте с химиотерапия или лъчетерапия?

КАКВИ ИЗСЛЕДВАНИЯ СА НЕОБХОДИМИ?

Здравният специалист ще избере един от изброените по-долу методи за установяване на дефицит на V_{12} . Разяснение за различните изследвания ще намерите в Глава 1 и Глава 11.

В Глава 11 сме поместили и съвети към лекарите относно изследванията и терапията.

1. V_{12} (с осъвременени норми $V_{12} >450$ pg/ml, или 332 pmol/l).
2. V_{12} и ММК в урина (виж Глава 11 за подробности).

3. V_{12} и НoloTC (виж Глава 1 и 11).
4. V_{12} , ММК и хомоцистеин (виж Глава 11).
5. V_{12} , ММК, НoloTC и хомоцистеин (виж Глава 11).

Според много лекари литературата сочи (макар да не доказва), че в повечето случаи пероралният V_{12} е достатъчен (по-подробно ще се спрем на въпроса в Глава 11). Освен това някои са на мнение, че повишаването на серумните нива на V_{12} или нормализирането на кръвните клетки е доказателство за ефективността на терапията, без да вземат предвид физикалния преглед и субективните усещания на пациента. Нашата философия е проста — предвид факта, че инжекциите 2 пъти месечно са на практика безболезнени благодарение на тънките игли, както и поради множеството начини, по които може да бъде нарушен преносът на V_{12} от устата до кръвообращението ви (виж Глава 1), поемането на рискове е напълно излишно. Има и допълнителен бонус: инжекционната терапия с V_{12} е много евтина.

Нещо повече, макар в аптеките да се продават без лекарско предписание множество добавки с V_{12} под формата на таблетки за смучене, хапчета, капки, назални гелове, кожни лепенки, дъвки и напитки, никой не може да предвиди ефективността и индивидуалните реакции към тях. Какви изследвания са правени, с по колко участници? Върху здрави хора или при пациенти с дефицит? Каква е била причината за дефицита? Включени ли са пациенти с тежки неврологични симптоми? При избора на терапия трябва да се вземат предвид всички подобни фактори, както и формата на V_{12} в съответния продукт и неговият срок на годност.

Ето защо ви съветваме да сте предпазливи. Ако пациентът реагира добре на перорален V_{12} или таблетки за смучене — чудесно! Ако ли не обаче, винаги е показано пробно лечение с инжекции.

Веднага ще приведем примера с 48 годишна жена, диагностицирана с пернициозна анемия преди десет години, чиято терапия била сменена с перорални таблетки в продължение на две години. Тя вземаше по 2000 μg цианокобаламин дневно, но през последните шест месеца от периода се оплакваше от замъглено мислене, парестезия, депресия и силна умора. Това ни накара отново да измерим нивата на V_{12} , които излязоха 216 pg/ml . Преминаването

отново към инжекционна терапия (хидроксикобаламин) спря симптомите.

Има и друга основателна причина да изберете инжекциите, ако сами си прилагате инжекциите или с помощта на свой близък, този метод излиза по-евтин от таблетите. Освен това инжекциите са най-сигурният вариант, ако става дума за ваш близък с дефицит, който е склонен да пропуска пероралните дози. Стотици хиляди диабетици ще потвърдят (както и един от авторите на тази книга, който сам си бие инжекции с B_{12} по два пъти всеки месец), че прилагането на инжекциите става за секунди, а след първите един-два пъти е и много лесно.

Дори да не сте сигурни, че можете да се справите сами, все пак помолете лекаря си за рецепта и кратко обучение и пробвайте месец-два. Гарантираме ви, че ще се убедите, че е лесно, а ако ли не — винаги можете да потърсите помощ в лекарския кабинет или от свой близък.

НЕ СЕ ОТКАЗВАЙТЕ!

Някои случаи на недостиг на B_{12} са временни, но много са трайни и приемането на добавка само за няколко седмици или месеци не решава проблема. Ако и вашето състояние е сходно, ще се наложи да останете на терапия през целия си живот, като ваша и на лекаря отговорност е да не я прекъсвате.

Понякога лекарите назначават изследване на серумния B_{12} на пациенти след дълговременна терапия с B_{12} , за да им покажат, че нямат дефицит или че никога не са имали такъв. Това е заблуда, защото хората, които са лекувани правилно, ще имат нормални нива на B_{12} и те ще се запазят месеци или години след прекратяване на терапията. Рано или късно обаче дефицитът се завръща, а заедно с него и рискът от тежки симптоми или смърт.

ФИНАЛНИ ДУМИ ЗА ПЕРОРАЛНИТЕ ДОБАВКИ С B_{12}

Ние не отхвърляме напълно употребата на перорални добавки с B_{12} . Ако и вие, и лекарят ви предпочитате този вариант, ние ви препоръчваме високи дози (2000 μg дневно) метил- B_{12} под формата на

таблетки за смучене или за поставяне под езика (сублингвално). Преминаването към перорална формула трябва да стане едва след първоначалните инжекции за нормализиране на нивата, като поне веднъж годишно трябва да се изследвате, за да сте сигурни, че терапията е ефективна. Различните варианти са разгледани по-подробно в Глава 11.

Проблеми възникват и при смяната на лекаря с нов, незапознат с дефицита на B_{12} . Препоръчваме диагностицираните с кобаламинов дефицит да пазят лично резултатите и медицинската си документация и да предоставят копия на всички нови лекари, при които се преглеждат. Ако последните са скептични към твърденията ви за дефицит, по-вероятно е да ви повярват, когато видят потвърждаващите диагнозата документи. Бъдете настоятелни. Ако знаете, че сте с недостиг на B_{12} , а лекарят ви твърди, че повече не се нуждаете от лечение, не се страхувайте да възразите. Изисквайте терапия, а ако ви я откажат, намерете по-информиран специалист.

Разбира се, като медици на нас ни е добре известно, че е по-лесно да се каже, отколкото да се направи. Както посочва д-р Чарлз Онландър в „Изпитание за медицината“: „Лекарите от последните поколения са създали основни правила за поведението на пациентите, особено що се отнася до отношението (и критиката) към лекаря. Много от нас са научени (или интуитивно се досещат), че не е добре да играят твърде активна роля, да не говорим за нотки на заядливост. Въпросите към лекарите трябва да са учтиви и почтителни, излъчващи признание към техните превъзхождащи познания и мъдростта на опита. Ако по някаква причина се подразним от поведението на лекаря или останем с безпокойството, че нещо в грижата му за нас не е наред, можем да запазим недоволството си за роднините и приятелите.“

За съжаление, когато става дума за дефицит на B_{12} , тази учтивост може да е фатална. В практиката си сме виждали десетки случаи на хора с установен дефицит, които впоследствие са позволили други лекари да прекъснат терапията им. Някои от тях платиха висока цена за липсата на твърдост — трайни неврологични увреждания или деменция.

И обратното, познаваме пациенти с дефицит, които са живи и здрави, само защото лично те или техен близък са настояли, въпреки понякога значителната съпротива, да получат правилна диагноза и лечение.

МЕДИЦИНСКО ЧУДО ИЛИ ПРОСТО ПОРЕДНИЯТ СЛУЧАЙ НА НЕЛЕКУВАН И НЕДИАГНОСТИЦИРАН ДЕФИЦИТ НА V_{12} ?

Бил, активен 77 годишен пенсиониран инженер, има пернициозна анемия, открита преди петнадесет години. Когато получава инфаркт, изследванията показват, че се нуждае от смяна на сърдечната клапа. По това време той страда и от тежка желязо дефицитна анемия. Лекарите му подозират, че анемията е следствие от окултен стомашно-чревен кръвоизлив, но нямат доказателства за това, така че просто му преливат две банки кръв, за да го стабилизират.

Няколко месеца по-късно Бил претърпява успешна операция. След нея обаче получава тремор на ръцете, замаяване, слабост и умора. С течение на седмиците той все повече изнемолява, докато накрая вече не може да ходи. Анемията се връща и се налагат множество кръвопреливания. Хирургът му предписва желязни добавки заради малкия размер на еритроцитите.

Желязото обаче не помага и влошаването на Бил продължава. Информирани за състоянието му, кардиологът нарежда да го приемат в спешно отделение. Придружава го племенникът му, Майкъл, който случайно работи в същата болница. Майкъл информира екипа, че Бил е с пернициозна анемия, но не са му правени инжекции с V_{12} от най-малко четири месеца. (Преди операцията семейният лекар казва на Бил, че няма нужда от инжекциите и че те ще попречат на новите лекарства за сърцето, като и двете твърдения са неверни.)

Въпреки информацията нито лекарят от спешното отделение, нито колегите му след това назначават изследване за нивото на V_{12} или терапия за симптомите на Бил по време на престоя му в болницата. Майкъл се обажда на кардиолога, на съдовия хирург, на интерниста и на личния лекар на Бил, но нито един от тях не пожелава да изследва пациента за дефицит на V_{12} . Междувременно Майкъл научава, че личният лекар на Бил, лекуващ пернициозната

анемия, е прилагал инжекциите с B_{12} само веднъж на три-четири месеца, вместо ежемесечно, с което е подготвил почвата за постоперативната му криза.

След като кръвопреливанията не помагат, кардиохирургът, в голяма степен убеден от решителната настойчивост на Майкъл, се свързал с хематолог. Въпреки изкривените резултати заради кръвопреливанията, вкл. предоперативните, хематологът разпознава явните симптоми на B_{12} дефицит и веднага назначава инжекции с „витамина“. На третата инжекция състоянието на Бил значително се подобрява и скоро е изписан. Отново може да стои прав, а треморът, слабостта, умората и нестабилността значително са намалели. Скъпата инвалидна количка, болничното легло и останалото медицинско оборудване стават излишни.

Нужни са седмици и поредица от инжекции, за да възвърне силите си, но историята има щастлив край — той се възстановява напълно и може отново да се радва на живота. Оздравяването си дължи до голяма степен на племенника, който е информиран за дефицита на B_{12} и отказва да приеме „не“ за отговор, когато става дума за правилното лечение на чичо му.

Вече 85 годишен, Бил е активен възрастен мъж, прекарващ половината година във Флорида, а другата — в Мичиган. Шофира, играе голф и лови риба. Начинът му на живот няма нищо общо с мрачните прогнози и присъдата на лекарите отпреди осем години.

РАЗПРОСТРАНЯВАЙТЕ ИНФОРМАЦИЯТА

Наследствеността при дефицита на B_{12} не е рядкост, така че ако установите недоимък при себе си, информирайте роднините си. Когато авторите на тази книга посъветваха близките си да изследват нивата си на B_{12} , бяха открити няколко случая на дефицит на B_{12} , причиняващи симптоми от световъртеж и тремори до аутистично поведение.

Отначало роднините ви могат да се шегуват с усърдието ви да ги образовате относно рисковете от кобаламиновия дефицит. (Можем да ви съчувстваме, защото ни се е случвало!) Ако обаче усилията ви доведат до откриването на проблема при ваш близък, насмешката бързо ще премине в благодарност. Ако резултатът е излекуване на

неприятни или животозастрашаващи симптоми, това ще бъде може би най-големият ви дар за него.

ГЛАВА 10 — БЕЛЕЖКИ

1. Цитат в интервю за Reformed Quarterly (Reformed Theological Seminary, Winter 1998).

ГЛАВА 11

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРИ

Необходимо е дефицитът на B_{12} (кобаламин) да е постоянно във фокуса на вниманието ви. Превенцията, ранното откриване и лечението на дефицита са важни проблеми за общественото здравеопазване, защото са от решаващо значение за предотвратяване развитието на необратими неврологични изменения, които биха могли да засегнат качеството на живота.

Центрове за контрол и превенция на болестите.
29 юни 2009 г. [1]

Дефицитът на B_{12} засяга около една четвърт от американското население, като по-често се среща при хората в напреднала възраст и възрастните с определени предразполагащи фактори... Здравните специалисти трябва да са наясно, че дефицитът на B_{12} често остава незабелязан и може да доведе до пагубни и необратими усложнения. Ранното лечение е ефективно и предотвратява инвалидност вследствие на хематологични и/или невропсихиатрични усложнения.

д-р Т. С. Дхармараджан
д-р Едуард Норкус
Postgraduate Medicine [2]

В спешното отделение никога не знаем кой ще е следващият пациент, прекрачил прага. Типичната смяна включва неадекватна възрастна жена; мъж с болки в гърдите; млада жена с озадачаващи

неврологични симптоми; старец с фрактура на бедрената шийка, бременна, губеща плода; младеж с остър пристъп на параноя; пациент с депресия и суицидни намерения; претърпял инсулт; човек с байпас на стомах и оплаквания от слабост; пациент със СПИН или с диабет, осакатен от тежка невропатия; дете с „нарушение от аутистичния спектър“.

Когато преглеждаме документацията им, виждаме обичайния набор изследвания: рентгенографии, кръвни изследвания, психиатрични оценки, ЕКГ, магнитнорезонансни и компютърни томографии. Не виждаме обаче нищо, което да показва, че значителен процент от тези пациенти с признаци и симптоми на кобаламинов дефицит (включително всички, които току-що описахме) са изследвани за този често срещан, лесно лечими потенциално смъртоносен проблем.

Нашият опит показва, че има осем основни причини, поради които лекарите често пропускат диагнозата дефицит на B_{12} .

В спешното отделение имаме възможността да наблюдаваме ширещите се погрешни диагнози на дефицит на B_{12} , защото при нас постъпват много пациенти на други колеги. Виждаме по-голям брой и разнообразие от пациенти в сравнение с повечето лекари и сестри. Не сме ограничени с определена група пациенти по отношение на заболяване, засегнати части от организма, възраст или пол. Грижим се за всеки, който дойде при нас — от бебета до старци, с и без застраховки. Лекуваме психиатрични пациенти, бездомници, наркомани, болни с хронични болки. Често откриваме дефицит на B_{12} , защото познаваме признаците, симптомите и рисковите фактори и активно следим за тях дори когато колегите са ги пропуснали.

Очевидно само част от пациентите, които лекуваме, са със симптоми, предизвикани от дефицит. Проблемът обаче засяга 25% от населението, [3] като причинява широк спектър от инвалидизиращи и опасни здравни проблеми. Много специалисти обаче, включително

общопрактикуващите лекари на по-възрастните пациенти, рядко откриват причината за дефицита.

Защо? Опитът ни показва, че има осем основни причини, поради които лекарите често пропускат диагнозата дефицит на V_{12} .

ПРОБЛЕМ №1. НЕРАЗПОЗНАВАНЕ НА НЕВРОЛОГИЧНИТЕ И ПСИХИЧНИТЕ СИМПТОМИ НА КОБАЛАМИНОВИЯ ДЕФИЦИТ

Причина номер едно за високата честота на пропуснатите диагнози е неразпознаването на невропсихичните признаци и симптоми на дефицит на V_{12} . Добре известно и документирано е, че този дефицит уврежда главния и гръбначния мозък, периферните и очните нерви, често преди появата на кръвни аномалии. Затова лекарите, разглеждащи дефицита на V_{12} само в контекста на анемията, ще пропуснат повечето случаи, които минават през кабинетите и болниците им. Трябва да се знае, че *макроцитната анемия е късен знак за дефицит на V_{12} , често настъпващ след потенциално необратимите неврологични увреждания.*

Лекарите отдавна забравят, че недостигът на V_{12} се манифестира с широко разпространени и поразителни невропсихични прояви като депресия, психични изменения, деменция, психоза, вертиго, тремор, невропатия, проблеми със зрението, слабост в крайниците, световъртеж, нарушения в равновесието и походката и др. Това ни озадачава, защото още преди 190 години Коумб (1820), Адисон (1855) и Бирмер (1872) документират, че пернициозната анемия води до тежки неврологични усложнения. По-късно лекарите Ослър (1877), Лихтхайм (1887) и Кабо (1908) съобщават за аутопсии на пациенти с пернициозна анемия, разкриващи подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък. Публикувани са множество медицински статии, описващи неврологичната симптоматика, предшестваща класическите кръвни отклонения, но клиницистите или ги пренебрегват, или ги забравят, и вместо да изследват пациентите си за дефицит на V_{12} , просто предписват други медикаменти с надеждата да облекчат симптомите им.

През 1988 г. Линденбаум и сътрудници съобщават в *New England Journal of Medicine* за неврологични проявления, свързани с дефицит на V_{12} , в отсъствие на анемия и макроцитоза. Статията предизвиква

силен интерес и се възприема като нова информация, макар очевидно да не е такава. Явно познанията за дефицита на V_{12} като причина за неврологични и/или психични заболявания са забравени.

ОТКРИВАНЕ НА СИМПТОМИТЕ НА ДЕФИЦИТ НА V_{12}

Недостигът на V_{12} засяга всички системи на организма и е велик имитатор, който може да наподобява най-различни здравни проблеми. Освен невропсихичните изяви, той може да причини недостиг на въздух, умора, обща слабост, анемия, лошо храносмилане, симптоми като при гастроезофагеален рефлукс констипация, диария, загуба на тегло, повтарящи се спонтанни аборти, абнормни резултати от цитонамазките, безплодие, остеопороза, трудно зарастване на рани и отслабени имунни реакции. Пациентите с дефицит на V_{12} могат да проявяват малко или леки признаци или широк набор от ясно изразени симптоми, които лесно могат да се отдадат на други нарушения, вече съществуващи заболявания и коморбидни състояния.

ПРОБЛЕМ №2. ТЕРМИНЪТ „ПЕРНИЦИОЗНА АНЕМИЯ“

Много лекари не диагностицират дефицита на V_{12} , защото понятието „пернициозна анемия“ е подвеждащо. Редица специалисти смятат, че при дефицит на V_{12} задължително е налице макроцитна анемия. Терминът „пернициозна анемия“ е наложен през 1872 г. от германския лекар Антон Бирмер, над 50 години преди откриването на витамин V_{12} . Медицинската общност е запазила названието по исторически причини, но това допринася за объркването на днешните лекари.

ПРОБЛЕМ №3. ПРАКТИЧЕСКИТЕ ГРЕШКИ ОТ МИНАЛОТО

За неуспешната диагностика на кобаламиновия дефицит има и други исторически причини. Много лекари помнят времето, когато на хиляди пациенти правени инжекции с V_{12} , независимо дали се нуждаят от тях. Основателното им презрение към тази практика днес ги кара да допускат обратната грешка и да не си дават сметка, че

дефицитът на V_{12} е все пак реален, често срещан и сериозен медицински проблем.

Когато в началото на 80-те години на ХХ век се появиха диагностично свързаните групи, лекарите, назначаващи инжекции с V_{12} , трябваше да докажат, че пациентите им страдат от „пернициозна анемия“ или друга медицинска причина за малабсорбция, в противен случай биваха обвинявани в измама. И тъй като не изследваха пациентите си за дефицит на V_{12} , много лекари просто престанаха да назначават инжекциите поради опасения от правни последици.

Част от тези лекари си осигуряваха допълнителни приходи, давайки евтини инжекции, а после изпращаха сметки на застрахователните компании. Мнозина прекратиха тази практика, защото отъждествяваха терапията с V_{12} с плацебо, предписвано единствено с цел финансова изгода. Тези лекари обаче несъзнателно бяха сторили добро на много пациенти (тези с реален дефицит на V_{12}), а другите не бяха пострадали. Но за съжаление, това създаде лошо име на лечението с витамин V_{12} в медицинската общност.

ПРОБЛЕМ №4. ОПАСНО НИСКИТЕ НОРМИ НА СЕРУМНИЯ V_{12}

Друг проблем е самото изследване на серумния V_{12} . Дори когато лекарите вземат предвид възможността за дефицит, те често лекуват само пациенти със серумен V_{12} под 200 pg/ml, а нерядко чакат да спадне и под 180 pg/ml — долната граница на референтните стойности за някои лаборатории.

Много специалисти са на мнение, че тези „нормални“ нива всъщност са твърде ниски. Поставянето на долната граница за серумен V_{12} под 200 pg/ml е равносилно на влошено здраве, неврологични изменения, вероятни увреждания и инвалидност. То увеличава и разходите, принуждавайки лекарите да назначават по-скъпи изследвания, за да докажат дефицита. Въпросните изследвания обаче (ММК, хомоцистеин и холотранскобаламин) не са „златен стандарт“. В практиката си наблюдаваме, че те имат своите ограничения и не само повишават финансовото измерение, но и могат да объркат диагнозата, да забавят лечението и дори да накарат лекаря да прекрати вече започната терапия.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ЗА В₁₂

Лекарите трябва да имат предвид, че в някои изследователски студии нивата на В₁₂ понякога се измерват с пикомолове на литър (pmol/l)^[1], докато клиничните лаборатории го изразяват в пикограмове на милилитър (pg/ml) или нанограмове на литър (ng/l). Мерните единици се преобразуват по следния начин:

$$\begin{aligned} \text{pmol/l} &= \text{pg/ml} \times 0,738 \quad \text{—} \quad 200 \text{ pg/ml} = 148 \text{ pmol/l} \\ \text{pg/ml} &= \text{pmol/l} / 0,738 \quad \text{—} \quad 450 \text{ pg/ml} = 332 \text{ pmol/l} \\ \text{ng/l} &= \text{pg/ml} \quad \text{—} \quad 200 \text{ ng/l} = 148 \text{ pg/ml} \end{aligned}$$

ПРОБЛЕМ №5. ОБЪРКВАНЕТО МЕЖДУ СУБКЛИНИЧЕН И КЛИНИЧЕН ДЕФИЦИТ НА В₁₂

При обзора на медицинската литература установихме, че някои „специалисти“ по дефицита на В₁₂, както и представители на Центровете по контрол на болестите говорят за *субклиничен* и *клиничен* дефицит на В₁₂. Проблемът е, че „експертите“ [4] не следват правилните дефиниции за *субклиничен* и *клиничен*, което води до объркване и до закъснели или пропуснати диагнози за дефицит на В₁₂.

Дефиницията за субклинично заболяване гласи: *Заболяване, което остава под повърхността на критично проявление. Субклиничното заболяване няма разпознаваеми клинични находки. То се различава от клиничното заболяване, което има разпознаваеми признаци и симптоми.* [5] В доклада на Центровете за контрол на болестите двете понятия са объркани: „Въпреки че повечето здравни специалисти вече разпознават редките случаи, в които се представят очевидни признаци и симптоми, далеч по-малко вероятно е да изследват и диагностицират мнозинството пациенти със субклиничен или слабоизразен симптоматичен дефицит на В₁₂“. [6]

В този цитат откриваме няколко грешки. Първо, случаите на явен дефицит на В₁₂ не са „редки“. Второ, често виждаме лекари, които не диагностицират пациенти с очевидни клинични признаци и симптоми. И накрая, в доклада се говори за „субклиничен или леко

симптоматичен дефицит на B_{12} “, но няма как да бъде и двете — *субклиничен* означава без симптоми. Пациентите със слабоизразена симптоматика имат клинично заболяване, независимо колко ги омаловажава медицинската общност.

В спешното отделение изследваме пациентите със симптоми. Така процедурат повечето клиницисти. Разбира се, има пациенти, на които биват назначавани изследвания и поради налични рискови фактори (например стомашен байпас, болест на Крон, вегетарианство), но често пациентите „в риск“ показват признаци и симптоми при снемане на анамнезата и физикалния преглед. Грешка от страна на клинициста би било да не разпознае невропсихичните признаци и симптоми на дефицит и да обяви пациентите за *субклинични*, лишавайки ги от терапия, когато серумният B_{12} е нисък или в сивата зона. Казано просто, ако пациентите имат признаци и симптоми, това не е субклинично, а клинично заболяване.

Хематологът Ашок Антъни, авторитет по въпросите за B_{12} , отбелязва: „Това, което наричаме субклинично състояние на дефицит на B_{12} , трябва да се преразглежда в светлината на значително напредналите въпросници, инструменти и други методи за проверка на мозъчната функция. Изследователите постоянно установяват абнормности в електроенцефалографията, евокираните потенциали и P300 на събитийно свързани потенциали (електрически сигнали от мозъка, откривани при изпълнението на различни когнитивни задачи и измервани като електрофизиологичен маркер на когнитивната способност) при половината пациенти с метаболитно дефиниран слабоизразен, предклиничен кобаламинов дефицит. В повечето случаи тези абнормности са преодолими с кобаламинова терапия, което подкрепя хипотезата за причинно-следствена връзка“. [7]

ПРОБЛЕМ №6. ПОТЕНЦИАЛНО ОПАСНИ СЪВЕТИ ОТ ВОДЕЩИ МЕДИЦИНСКИ АВТОРИТЕТИ

Докладът на Центровете за контрол на болестите съдържа и други грешки, които лесно могат да заблудят клинициста. „Всички пациенти с *необяснени* хематологични или неврологични признаци и симптоми трябва да бъдат изследвани за дефицит на B_{12} “, се казва там. Много лекари биха изтълкували това в смисъл че пациентите с „обяснени“ признаци и симптоми като невропатия, приписана на

диабета; анемия, свързана с желязен дефицит или деменция, асоциирана с болест на Алцхаймер, не се нуждаят от изследване. Това е твърде опасен съвет, защото не взема под внимание факта, че действителната причина за въпросните признаци и симптоми може да се окаже дефицитът на V_{12} , съществуващ успоредно с други състояния, който ако остане недиагностициран, само ще се влошава.

В доклада се казва още: „Изследванията на хомоцистеин и ММК могат да се използват за потвърждаване на дефицита на V_{12} в случаите с двусмислени първоначални резултати, защото метаболитните изменения често предхождат понижаването на кобаламиновите нива“. Въз основа на това твърдение много лекари могат да приемат, че при нормални резултати от тези изследвания пациентът не се нуждае от терапия. ММК и хомоцистеинът обаче не са златен стандарт (виж стр. 216–217). Пациентите със симптоматика и нива на V_{12} под нормата или в сивата зона следва да се лекуват, независимо от резултатите за ММК и хомоцистеин. [8, 9, 10]

„Дефицитът на V_{12} е лесно предотвратим и лесно лечим — продължават авторите на доклада, — но диагнозата лесно може да се пропусне и често бива пренебрегвана в извънболнични условия“. [11] Това е вярно, но бихме възразили, че дефицитът се разпознава лесно, когато лекарите са запознати с признаците и симптомите му. Освен това от Центровете за контрол на болестите забравят да отбележат, че дефицитът често се пренебрегва и в болнични условия.

И накрая, в доклада се отбелязва, че „клиничните дефицити на V_{12} са сравнително редки“. [12] С това категорично не сме съгласни. Питаме се дали специалистите в Центровете за контрол на болестите, както и много други експерти в областта на V_{12} и обикновени медици, възприемат „клиничния дефицит на V_{12} “ само като подостра дегенерация на гръбначния мозък или тежка макроцитна анемия, налагаща кръвопреливане (все сериозни усложнения в резултат на хронични погрешни диагнози), вместо да го разглеждат в по-ранните стадии, когато симптомите са потенциално обратими.

ПРОБЛЕМ №7. ЛИПСАТА НА УНИВЕРСАЛЕН ПРОТОКОЛ ЗА СКРИНИНГ НА ДЕФИЦИТА НА V_{12}

Можете ли да си представите какво би било, ако нямаше протокол за действие при болки в гърдите? Ако лекарите мислеха за кардиологичен проблем само при мъже със смазваща болка, ирадираща по лявата ръка? Много пациенти с болки в стомаха или жени с неясни болки в горната част на корема нямаше да получат животоспасяваща помощ. Днес лечението на гърдните болки е еволюирало до степен, в която внимателно разглеждаме широк кръг от симптоми, които могат да възникнат при остър коронарен синдром и остър миокарден инфаркт. Това, което отдавна ни липсва, е подобен протокол за разпознаване и лечение на дефицита на V_{12} .

Можете ли да си представите какво би било, без алгоритъм за действие при болки в гърдите? Това, което отдавна ни липсва, е подобен алгоритъм за разпознаване и лечение на дефицит на V_{12} .

Много лекари и други здравни специалисти не го разпознават, пренебрегват симптомите на пациентите и ги отправят, без да открият причината за проблемите им. Това е опасно, особено при по-възрастни пациенти, които са във висок риск от падане и травма.

Например възрастна жена със счупен крак беше изпратена за рехабилитация. Две седмици по-късно се върна в спешното, защото бе паднала отново и бе с фрактура на другия крак. В този момент вече бе установен тежък дефицит на V_{12} . Очевидно не го бе развила отведнъж. Състоянието ѝ се бе влошавало дълго време. Ако интернистът или другите специалисти от извънболничната помощ (или дори колегите при последната ѝ хоспитализация) бяха назначили изследвания, травмата можеше да се предотврати.

Ортопедите също трябва да се ангажират с проблема, защото недостигът на V_{12} не само води до падания, но и затруднява зарастването на фрактурите (виж Глава 2). Лекарите често приемат, че лошото състояние на пациентите, включително неспособността им да стоят изправени, да поддържат равновесие или да ходят, се дължат на възрастта или друго увреждане или състояние. В много случаи обаче

тези проблеми са просто следствие на хронично нелекуван дефицит на V_{12} . Трябва да подходим към този проблем с общи усилия.

ПРОБЛЕМ №8. ОСТАРЕЛИ ПРОТОКОЛИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ

Последният проблем, на който трябва да обърнем внимание, е неадекватното лечение на кобаламиновия дефицит. Протоколите за това са разработени преди повече от 50 години, като в тях са описани — формата за прилагане на V_{12} , честотата на приложение и пътят. Учените по онова време обаче са фокусирани повече върху хематологичните проявления на дефицита, отколкото върху невропсихичните симптоми, затова и препоръката е за инжекции веднъж месечно.

Пациентите често се оплакват, че инжекциите един път в месеца са недостатъчни, но лекарите обикновено не отдават значение на тези сведения и оплаквания, убедени, че „всичко е в главата им“. Длъжни сме обаче да подходим към терапията в сътрудничество с пациентите си. Също както при назначаването на психотропни медикаменти — започваме с най-ниската доза и с времето я коригираме съобразно реакциите на пациента. Титрирането на дозата и честотата продължават до постигането на оптимално ниво.

По същия начин следва да подходим и към терапията с V_{12} . Някои пациенти изискват по-често дозиране, други се справят чудесно с еднократни ежемесечни инжекции. Често наблюдаваме, че подкожните инжекции два пъти месечно или дори ежеседмично се понасят по-добре като поддържаща терапия. Пациентите могат да си ги правят сами или с помощта на свой близък.

За съжаление, много лекари предписват V_{12} по-предпазливо, отколкото наркотици и контролирани вещества, и се боят да назначат по-висока от минималната доза. По ирония виждаме как без колебание се изписват наркотици на пациенти със силно изразени симптоми на кобаламинов дефицит. За разлика от тях, V_{12} не води до пристрастяване, не пречи на шофирането, работата и оперирането с машини, не причинява социални и други здравословни проблеми.

Общият резултат от осемте фактора, които разгледахме дотук, е, че милиони пациенти — млади и стари, страдат заради липсата на навременна диагноза и правилно лечение. Всеки пациент със

симптоми, независимо колко са леки, трябва да се изследва. Ранната и агресивна терапия е ключът към предотвратяването на опустошителни неврологични увреждания. Ние насърчаваме всички лекари да се информират относно неврологичните проявления на дефицита на V_{12} и активно да използват „Критериите за кобаламинов дефицит“ (виж Приложение М) при преценката на пациентите.

ВАЖНИТЕ РОЛИ НА V_{12}

Малцина лекари познават пълния спектър на проблемите, които може да произтекат от недостига на V_{12} , и когато обясняваме на колеги, че ниските нива на кобаламин при пациентите им могат да обяснят разнообразните симптоми като деменция, сърдечни заболявания, мускулна слабост, радикулопатия и безплодие, често се сблъскваме със скептицизъм. Истината обаче е, че дефицитът на V_{12} може да засегне почти всяка система в организма, тъй като кобаламинът играе съществена роля в широк кръг от неврологични, хематологични, имунологични, метаболитни, съдови и репродуктивни процеси, в това число:

- деленето на всички клетки;
- многобройни ензимни реакции;
- синтеза на нуклеинови киселини, трансметирането на аминокиселините и метаболизма на въглехидратите и мастните киселини;
- поддържането на здрава нервна система (периферни нерви, гръбначен и главен мозък);
- поддържането на здрава имунна система;
- правилното функциониране на фолиевата киселина, защото V_{12} ѝ позволява да участва в преобразуването на аминокиселината хомоцистеин в есенциалната аминокиселина метионин. Повишеният хомоцистеин е едновременно съдово и невротоксичен.

Тъй като дефицита на V_{12} засяга тежко много от системите в организма, а е лесно лечим, би следвало лекарите целенасочено да откриват жертвите му и да назначават терапия. Това е особено важно сега, когато поколението на „бейби бума“ навлиза в напреднала възраст — годините на най-високия риск от проблеми, свързани с недоимъка на V_{12} .

В естествено състояние кобаламинът се открива само в животинските продукти. За разлика от други витамини, неговата голяма молекула трябва да премине през няколко основни стъпки в процеса на храносмилане, за да бъде правилно усвоена. Разграждането става на следните етапи:

- В стомаха витамин В₁₂ се освобождава от протеините чрез пепсина. На този етап е важна киселинната среда на здравия стомах, произвеждащ достатъчно солна киселина.

- Париеталните стомашни клетки отделят също така вътрешен фактор, необходим за усвояването на В₁₂.

- След като витамин В₁₂ се освободи от протеина, той се свързва с кобалофилините — протеиновите рецептори за В₁₂.

- Тези комплекси се разграждат в дванадесетопръстника от панкреатичните протеази, които позволяват на освободения витамин В₁₂ да се свърже с вътрешния фактор.

- Комплексът от витамин В₁₂ и вътрешен фактор се пренася до илеума (с участието на свободен калций). Там той се захваща за рецепторите на клетките на илеума и прониква през лигавицата му.

- Свободният В₁₂ се свързва с плазмения протеин транскобаламин II (ТС II), който го пренася в кръвотока и отвежда до органите, костния мозък и различните клетки на тялото. Всички излишъци отиват в черния дроб, където се съхраняват.

Метаболизмът на В₁₂ е сложен и лесно нарушим процес, който може да бъде възпрян от множество проблеми — генетични, храносмилателни, метаболитни, хирургични, диетични, фармацевтични, автоимунни. Това обяснява широкото разпространение на кобаламиновия дефицит въпреки богатото наличие на нутриента в обичайната ни храна.

КОЛКО ЧЕСТО СЕ СРЕЩА ДЕФИЦИТЪТ НА В₁₂?

През 2000 г. един от авторите на тази книга, д-р Джефри Стюарт, проведе ретроспективно проучване на всички пациенти от спешното отделение, на които лично е назначил изследване на В₁₂ след

установяването на възможни рискови фактори за дефицит (виж Приложения О и Р).

Д-р Стюарт пресметна броя на пациентите с дефицит (ниво на кобаламина <180 pg/ml), на тези с нива между 180 и 211 pg/ml и на тези с „междинни резултати“ (V_{12} — 350 pg/ml). (Последните бяха включени, тъй като според специалисти хематолози значителна част от пациентите с такива нива всъщност имат дефицит. [13] Някои дори препоръчват скрининг на пациенти с кобаламин под 400 pg/ml). [14]

Анализът обхваща 302-ма пациенти. От тях 24 (7,9%) са с тежък дефицит с нива под 180 pg/ml. Други 16 (5,3%) са в диапазона 180–211 pg/ml, т.е. също с дефицит. Групата с нива 212–350 pg/ml включва 91 пациенти (30,1%), изискващи лечение. Иначе казано, общо 131 пациенти, или 43,3%, имат нива на V_{12} под 350 pg/ml. Интересно е да отбележим, че 30% от тях са под 60 годишна възраст.

Тези находки са в съгласие с други изследвания, показващи, че 15 до 20% от лицата в напреднала възраст страдат от ниски или гранични нива на серумен V_{12} . [15] Освен това, както отбелязахме в Глава 1, над 80% от дългогодишните вегетарианци показват явни признаци на дефицит. [16, 17] Допълнителна информация получаваме от широкомащабното изследване Framingham, което установява, че почти 40% от участниците на възраст между 26 и 83 години имат плазмени нива, близки до долната граница на нормата, при които някои хора изпитват неврологични симптоми. [18]

В проучването на д-р Стюарт 13% от симптоматичните пациенти в спешното отделение имат нива под 200 pg/ml, което Центровете за контрол на болестите понастоящем дефинира като дефицит. Още по-тревожно е, че над 43% от симптоматичните пациенти, постъпващи в спешното отделение, показват стойности под 350 pg/ml, което ние считаме (както и много други специалисти), че също представлява дефицит на V_{12} и налага терапия.

КОГА РИСКЪТ Е НАЙ-ВИСОК?

Ако като лекар работите с възрастни, независимо от специалността си, много вероятно е поне един от пациентите ви тази седмица да има най-малко умерен (а може би и тежък) дефицит на V_{12} .

Дори да лекувате деца и тийнейджъри, сред тях почти несъмнено има и такива с недостиг на витамина.

Кобаламиновият дефицит може да поразии всеки и на всяка възраст, но при някои пациенти рискът е по-голям, отколкото при други. Повечето случаи са резултат от нарушения на усвояването (виж Глава 2), като най-висок е рискът при хората в напреднала възраст, защото от 30 до 40% от тях страдат от атрофичен гастрит. Това състояние, както и хроничната употреба на инхибитори на протонната помпа, драстично намаляват нивата на стомашни киселини, необходими за освобождаването на B_{12} от животинските протеини.

Освен това, възрастните хора често са с неустановен бактериален свръхрастеж в тънкото черво, водещ до малабсорбция и последващ дефицит на B_{12} . Смята се, че този проблем засяга около 15-20% от хората в напреднала възраст. При него дефицитът на B_{12} произтича от захващането на витамина от микроорганизмите в тънките черва. [19]

Малабсорбцията обаче се среща често при хора от всички възрасти със следните здравни проблеми (по-изчерпателен списък ще намерите в Приложение А):

- болест на Крон, синдром на съпялата бримка, цьолиакия, Н. руйоги и други храносмилателни нарушения.
- претърпени стомашно-чревни операции, включително за намаляване на теглото, като поставяне на стомашен байпас (виж Глава 10).
- лъчетерапия по повод на рак на стомашно-чревния тракт, гърдата или тазовите органи.

Друга причина за дефицита на B_{12} е пернициозната анемия, при която автоимунният процес унищожават клетките, произвеждащи вътрешен фактор. Пернициозната анемия може да възникне на всеки етап от живота (един от авторите на книгата бе диагностициран малко след двадесетата си година), но обикновено се смята, че е по-типична за средната възраст и по-късно. Въпреки че много лекари я възприемат за „северноевропейска болест“, новите изследвания показват, че тя засяга всички етнически групи. Гените играят сериозна роля затова, поради което роднините на болни от пернициозна анемия са близо 20 пъти с по-голям риск от средното. [20]

Бедната на V_{12} храна също може да доведе до дефицит, често при хора без други рискови фактори. Една от рисковите групи, нерядко пренебрегвана от лекарите, са загрижените за здравето си вегани, вегетарианци и привърженици на макробиотични диети. Много от тях не приемат достатъчно количество добавки от V_{12} . Някои консумират спирулина или темпех, смятайки ги за богати на V_{12} , но те всъщност съдържат негови аналози, блокиращи усвояването на истинския кобаламин и водещи до фалшиво високи серумни нива на V_{12} при изследване. Ако не са добре информирани относно V_{12} , веганите и вегетарианците лесно могат да развият дефицит, също както и бебетата, кърмени от майки веганки и вегетарианки с недостиг на витамин. При тези деца дефицитът може да се прояви с изоставане в развитието, аутистични симптоми, проблеми с моториката, загуба на езикови и социални умения, изоставане във физическото развитие.

Ако като лекар работите с възрастни, много вероятно е поне един от пациентите ви за седмицата да е с дефицит на V_{12} .

Бebetата могат да развият дефицит на V_{12} и ако майката има недиагностицирана пернициозна анемия, особено ако са кърмени. Висок риск има и при децата на майки, подложени се на операция за стомашен байпас. Важно е обаче да отбележим, че това важи за всички майки с дефицит, независимо от причината за него.

Освен това, някои деца страдат от наследствени форми на дефицит, които често се проявяват на ранен етап и могат бързо да стигнат до фатално развитие (виж Глава 12). В тези случаи е важно да се определи генетичната мутация, за да се назначи правилно лечение. (Оротичната ацидурия например е генетично нарушение на пиримидиновия метаболизъм и пациентите страдат от мегалобластна анемия. Това състояние не се повлиява от терапия с V_{12} или фолиева киселина, а от перорален уридин.) При всички генетични нарушения е необходимо незабавно лечение, за да се предотврати настъпването на трайно умствено изоставане или смърт.

Вродените дефекти често, но невинаги стават очевидни още в кърмаческа възраст. Някои обаче се проявяват на по-късен етап, като могат да се изявят под формата на забавено развитие и да бъдат взети погрешно за аутизъм (виж Глава 12).

Друга високорискова група са хирургичните пациенти. Често използваният анестетик диазотен оксид деактивира метилкобаламина, като предизвиква необратимо оксидиране на кобалтовия атом на витамин В₁₂. Това може да инвалидизира или убие пациент, който постъпва в операционната зала с ниски запаси от В₁₂, особено ако интервенцията продължи няколко часа. Съобщава се за случай, при който ММК в урината на пациента се е повишила до 314 µg/ml креатинин (обикновено е под 3,8 µg/ml) след излагане на диазотен оксид в продължение на осемдесет минути. [21]

Поради липсата на предоперативни изследвания и същевременно високата честота на дефицит на В₁₂, този проблем е много разпространен, отколкото се осъзнава от лекарите. Те често не откриват постоперативния дефицит, а приемат слабостта, парализата и другите невропсихични симптоми на пациентите за неприятни, но неизбежни странични ефекти. При по-възрастни пациенти хирурзите са склонни да отдават симптомите на възрастта, но не и на дефицита на В₁₂. Някои специалисти, запознати с вредните ефекти на диазотния оксид, публикуват статии в научните медицински списания и предлагат предоперативно прилагане на инжекции с В₁₂. Това може да предпази пациентите в краткосрочен план, но не помага на рисковите пациенти, които трябва да се изследват преди операцията, за да може при нужда да им се назначи подходяща дългосрочна терапия.

Стоматологичните пациенти също могат да развият недостиг на В₁₂ след продължителни интервенции с употребата на диазотен оксид, като в медицинската литература са описани няколко случая и на стоматолози и техните асистенти, изложени на действието на „райския газ“. [22] Лекарите често забравят да попитат пациентите за преминати дентални процедури (почистване или операции), при които са били в контакт с диазотен оксид. Хората, използващи райски газ с наркотични цели, също могат да развият неврологични проблеми и ярки психични симптоми, така че лекарите следва да заподозрат подобна причина при всички тийнейджъри и младежи с подобни на МС симптоми,

безчувственост, слабост, нарушения на зрението, депресия, психоза и др. Те трябва да разпитват за употребата на diazotен оксид (от патрони за разбиване на сметана) като рутинна част при снемането на анамнезата, особено когато пациентите проявяват нови психиатрични симптоми.

Някои медикаменти с рецепта също могат да намалят запасите от V_{12} , особено при пациенти в напреднала възраст. Сред най-често срещаните са инхибиторите на протонната помпа, метформинът (Glucophage), H-2 блокерите, антиацидите, антиконвулсантите, някои антибиотици и колхицинът. Азотният оксид и други нитрати (нитропрусид) окисляват V_{12} и могат да причинят дефицит. Чест виновен за проблема при жени в млада и средна възраст са оралните контрацептиви. (По-пълнен списък ще намерите в Приложение А).

ДЕФИЦИТЪТ НА V_{12} И ПРОБЛЕМИТЕ СЪС ЗРЕНИЕТО

Спешно са ни необходими изследвания за документиране честотата на кобаламинов дефицит при пациенти със зрителни увреждания. Често първото проявление на нарушения, свързани с оптичната хиазма, е загубата на зрително поле. Хиазмалните лезии могат да са с най-различна етиология (травматична, вродена, ятрогенна, вътрешна и външна), но в медицинските списания са описани случаи, потвърждаващи недостига на V_{12} като причина за някои хиазмални дефекти на зрителното поле (би темпорална хемианопсия или хиазмален скотом). [23]

Да вземем за пример случая на 29 годишна пациентка с би темпорална хемианопсия, без отклонения в магнитнорезонансната и компютърната томография и в зрителните евокирани потенциали. Установено е, че причината за увреждането е дефицит на V_{12} . [24]

Някои пациенти отбелязват подобрене и частично възстановяване на зрението след терапия с V_{12} . След такова лечение Джон, 54 годишен мъж, с диагноза дегенерация на базалните ганглии и мозъчната кора и загуба на зрително поле, подобрява остротата на зрението си с 80%.

Мери, 84 годишна жена с дегенерация на макулата, е проследявана поради влошаване на зрението на лявото око. Назначена е операция, преди която отново отива на преглед. Лекарят е изненадан,

защото лявото око е претърпяло значително подобрене. Какво се е случило? Четири месеца по-късно най-сетне е установен дефицитът ѝ на B_{12} и е започната терапия. Увреждането всъщност не е следствие от диабета и възрастта, а от кобаламиновия дефицит. Колко ли са хората като нея?

Повечето хранителни добавки, предписвани за лечение или предотвратяване дегенерацията на макулата, не съдържат витамин B_{12} , а много от пациентите с този проблем се нуждаят именно от него. Обичайните витамини и нутриенти в добавките за ретина са витамини А, С и Е, цинк, мед и лутеин.

ЧУВСТВИТЕЛНИ СПОМАГАТЕЛНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ В ПОМОЩ НА ДИАГНОЗАТА

Както вече отбелязахме, при стандартно изследване за серумен B_{12} може да не се открият някои пациенти с ниски кобаламинови нива. Така например хората с бъбречни заболявания, алкохолизъм, миелопролиферативни нарушения, лимфома и бактериален свръхрастеж в червата често са с фалшиво високи серумни нива на B_{12} . Да не говорим, че долната граница на нормата, възприета към момента, е твърде ниска.

Съществуват спомагателни изследвания, подпомагащи диагностицирането на кобаламинов дефицит. Такива са метилмалоновата киселина (ММК) в урина и в серум и плазменият хомоцистеин (Ncy) — два метаболита, които са биохимични маркери на зависимата от B_{12} ензимна активност. Тъй като високите нива на ММК и хомоцистеин е възможно да свидетелстват за недоимък на B_{12} , понякога те помагат за откриването на дефицита при пациенти, чиито изследвания са показали серумен B_{12} в нормата. Изследването на холотранскобаламина (HoloTC) пък измерва един от свързващите протеини, пренасящи B_{12} в организма. В Глава 1 ще намерите повече информация за предимствата и недостатъците на всяко от тези изследвания.

През 2005 г. започнаха да се появяват проучвания, поставящи под въпрос надеждността на серумните ММК и хомоцистеин. „Изненадващите и обезпокоителни данни от това проучване показват, че всички изследвания показват значителни вариации преди началото,

на каквато и да било терапия, както и че резултатите от тях, самостоятелно или в комбинация, често не предсказват или отхвърлят надеждно реакцията към конкретно лечение с витамин В₁₂ — пише д-р Ралф Грийн. — Ако се приемат за верни, предвид обичайната клинична достоверност, която се отдава на въпросните изследвания за откриване на кобаламинов дефицит, тези находки са доста смущаващи“. Свърх диагностицирането на дефицит на В₁₂ по същество е безвредно, но както се отбелязва и в тази статия: „пропуснатата диагноза очевидно е по-тежък проблем, особено като се има предвид, че рискът от пагубни неврологични увреждания вследствие на некоригиран кобаламинов дефицит е предотвратим“. [25] По-нататък Грийн пише: „Мнозина приемат на доверие категоричните твърдения и мантрите на производителите на лабораторни китове и закостенелите догми в медицинската литература, според които откриването на клинично значим кобаламинов дефицит е лесна работа. Може би е време да преоценим тази област, която изглежда в състояние на хаос и объркване, не толкова различно от времето, когато се въвеждаха радиоимунните анализи на мястото на микробиологичните изследвания за В₁₂“. [26]

„На този етап — предлага Грийн, — би било разумно да заключим, че съществуващите към момента методи на изследване за идентифициране или изключване на кобаламинов дефицит, макар потенциално полезни, следва да се използват с пълното съзнание за възможните им ограничения, поне докато не се изяснят някои нерешени проблеми“. [27] Ние сме напълно съгласни и точно затова от решаващо значение са подробните анамнестични данни, клиничните прегледи и продължаващите научни изследвания в областта на дефицита на В₁₂.

Един от проблемите е ограничената информация за пациенти с клинични проявления на дефицит, но с нормални нива на серумен В₁₂ и метаболити. Д-р Лорънс Соломон от Здравната служба на Университета „Йейл“ анализира 37 пациенти, които откликват на терапия с витамин В₁₂, и установява нормални стойности на серумен В₁₂ и хомоцистеин преди началото на терапията при приблизително 30% и нормална ММК при 25%. [28] И ние сме срещали подобни

случаи през последните години и сме разговаряли с колеги, споделящи същата загриженост.

„Нещо повече — пише Соломон, — тъй като изследванията в академичните центрове обикновено използват специални диагностични и научноизследователски лаборатории, техните изводи може да не са представителни за резултатите в други амбулаторни условия“. [29]

Соломон прави ретроспективен анализ за десетгодишен период на пациентите, изследвани за дефицит на V_{12} , в здравен център, ползващ национална комерческа лаборатория. Първоначално пробна терапия с V_{12} е назначена само на пациенти с нисък серумен V_{12} или повишена ММК/ хомоцистеин. „През седмата година от проучването обаче — пише Соломон, — един пациент с пълна липса на вибраторна сетивност в хълбочната кост, колената и глезените, постигна пълно възстановяване след двумесечна кобаламинова терапия въпреки нормалните нива на кобаламин, ММК и хомоцистеин. От този момент насетне терапия се предлагаше на всички пациенти с хематологични или неврологични отклонения, отговарящи на дефицит на кобаламин, независимо от резултатите от скрининга“. [30]

Резултатите от този ревизиран подход са стъписващи. „Ако терапията бе ограничена само до симптоматичните пациенти, показващи *едновременно* ниски или междинни нива на кобаламин и повишени метаболитни стойности, 63% от тези хора нямаше да бъдат лекувани — съобщава Соломон. — Двадесет и петима пациенти не се повлияха от терапията, включително 5 от 11 пациенти (45%) с нисък кобаламин, 22-ма от 49 пациенти (45%) с висока ММК и 13 от 30 пациенти (43%) с висок хомоцистеин. Изводът е, че нивата на кобаламин, ММК и хомоцистеин флукуират с времето и не могат нито да предскажат, нито да отхвърлят наличието на хематологични или неврологични проблеми, подлежащи на кобаламинова терапия“. [31]

Изследването показва защо при планирането на терапията лекарите следва да вземат предвид субективните симптоми и клинични признаци на пациентите. На този етап ние сме убедени, че първата стъпка в диагностицирането на дефицит на V_{12} е снемането на пълна анамнеза и извършването на подробен неврологичен преглед успоредно с изследването на серумния V_{12} , като при тълкуването на

последния трябва да се имат предвид и стойностите в сивата зона. Ако пациентите са със симптоми и серумен $V_{12} < 200$ pg/ml или в сивата зона (200–450 pg/ml), следва да се назначи терапия.

Дължни сме да подчертаем, че в проучването на Соломон е използвано изследване на ММК в серум, а не в урина. Изследването на ММК в урина е за предпочитане, но то също има своите ограничения. Виждали сме възрастни пациенти с нормална ММК в урината, които въпреки това се повлияват драматично от инжекционна терапия с V_{12} . (Интересно е, че при тях серумните нива на V_{12} бяха ниски или в сивата зона.) Виждали сме също и симптоматични деца с повишена ММК в урина, но нормални и дори високи нива на серумния V_{12} , реагиращи значимо на терапията с V_{12} . Това показва, че нормата за серумен V_{12} при децата може би следва да е още по-висока, отколкото при възрастните поради важния растеж и развитие на мозъка. Ван Тиглен установява, че при възрастните серумният V_{12} под 550 pg/ml се свързва с нисък V_{12} в гръбначномозъчната течност. Нужни са по-масабни изследвания за сравняване на серумния V_{12} с V_{12} в ликвора, за да се определи оптималният диапазон на серумния V_{12} . [32] (След задълбочен анализ на медицинската литература относно ММК в серума и съотношението на ММК/креатинин в урината и над десетгодишна употреба и на двете изследвания, ние твърдо предпочитаме ММК в урина, особено при пациенти в напреднала възраст или с бъбречна недостатъчност. За разлика от серумната ММК, ММК в урина е потвърдена за скрининг на възрастни пациенти и лекарите могат да са уверени, че резултатите не са изкривени вследствие на хидратацията или бъбречно състояние).

Понастоящем, тъй като долната граница на серумния V_{12} е прекалено ниска, ние препоръчваме две възможности на клиницистите:

1. Клиничен преглед и изследване на серумен V_{12} (с лечение на симптоматичните пациенти в сивата зона, т.е. при резултати < 450 pg/ml).

2. Клиничен преглед и изследване на серумен V_{12} и ММК в урина при пациенти със симптоми, сходни с дефицит на V_{12} . Ако, който и да било от тестовете покаже отклонения (или резултати в

сивата зона), следва да се назначи терапия. Необходими са още проучвания за установяване дали повишаването на долната граница за серумен V_{12} до 450 pg/ml или даже до 550 pg/ml ще елиминира необходимостта от допълнителни изследвания.

По-добро ли е изследването на холотранскобаламин в сравнение със серумния V_{12} или ММК в урината? Проучване от 2006 г. заключава, че „холотранскобаламинът и общият витамин V_{12} имат еднаква диагностична точност при скрининга за метаболитен дефицит на витамин V_{12} . Измерването и на двата показателя дава по-добра представа за дефицита от който и да било от тях самостоятелно“. [33] До подобен извод достигнахме и ние по отношение изследванията на ММК в урина и серумен V_{12} .

Според д-р Джон Домис „голямата стъпка, която ще върне дефицита на V_{12} в коловозите на медицината и психиатрията, е всеобщото възприемане на диапазона от 600 до 2000 pg/ml за нормални граници. Под 550–600 pg/ml започват да се появяват дефицити в гръбначномозъчната течност, както е видно от няколко статии, публикувани през последните 20 до 30 години. Хората и другите бозайници се раждат със серумни нива от около 2000 pg/ml, които постепенно намаляват през живота им.“ По-нататък Домис твърди, че „при тежки дефицити (под 300–400 pg/ml) най-добре е да се започне с инжекции с V_{12} , които доставят най-голямо количество от витамина до дефицитните тъкани за най-кратко време“. Домис смята, че след приложението на шест до дванадесет инжекции по 1000 μ g веднъж или два пъти седмично пътят на приложение може да бъде сменен с перорални таблетки с високи дози (2000–2500 μ g) два пъти дневно, стига пациентът да има незасегнат терминален илеум (без резекции или увреждане от болест на Крон или терминален илеит). [34] Според него по-възрастните се нуждаят от нива най-малко от 600 до 2000 pg/ml, а за деца препоръчва 1000 до 2000 pg/ml.

Д-р Джоузеф Чанди, общопрактикуващ лекар от Великобритания, изследва и лекува дефицит на V_{12} от 1981 г. Той препоръчва поставяне на диагноза въз основата на признаци и симптоми, клинични характеристики и анамнеза, и ние сме напълно съгласни с това. Д-р Чанди дефинира лекия дефицит като серумни нива на V_{12} между 300 и 450 pg/ml, умерения дефицит — между 200 и

300 pg/ml и тежкия дефицит под 200 pg/ml. (Можете да видите диагностичните му критерии в секция „The Chandy Diagnostic Criteria“ на сайта www.B12d.org).

Кои от пациентите ви се нуждаят от скрининг за дефицит на В₁₂? След дълги години на клиничен опит и проучвания, както и обширни анализи на литературата, през 1999 г. ние разработихме критериите за кобаламинов дефицит (Cobalamin Deficiency Criteria List, CDCL) като скринингов инструмент за лекари и други здравни работници. През 2010 г. го актуализирахме (виж Приложение М). Точковата система помага на лекарите да преценят относителния риск на пациента.

СЕРУМЕН В₁₂

1. Разходна ефективност
2. Необходима е промяна във възприетата долна граница
3. Лекарите трябва да лекуват симптоматични пациенти <450 pg/ml
4. Може да се получат фалшиво отрицателни резултати (за повишени серумни стойности за В₁₂ при реален дефицит) при пациенти със следните състояния:
 - а. активно чернодробно заболяване (хепатит, алкохолизъм)
 - б. дефицит на транскобаламин II
 - в. бактериален свръхрастеж в червата
 - г. миелопролиферативни нарушения:
 - полицитемия вера
 - хронична миелогенна левкемия
 - остра промиелоцитна левкемия
 - терапия с хлоралхидрат
 - лимфома
5. Вероятност за фалшиво положителни резултати (ниски стойности въпреки липсата на дефицит) са възможни при пациенти със:
 - а. фолатен дефицит
 - б. бременност (въпреки че ние се съмняваме в истинността на това твърдение, тъй като не изключваме възможността за подценяване дефицита на В₁₂ по време на бременност)
 - в. множествен миелом

- г. прекомерен прием на витамин С
- д. дефицит на транскобаламин I

ТЕСТВАНЕ НА СЪОТНОШЕНИЕТО ММК/КРЕАТИНИН В УРИНА

1. Типично повишено при дефицит на витамин В₁₂
2. Повишено при някои вродени дефекти на метаболизма на В₁₂
3. Променя се при влошена бъбречна функция
4. Променя се при хиповолемиа/дехидратация
5. Неинвазивност
6. Не се изисква гладуване (изследва се в урина)
7. Разходна ефективност

СЕРУМНА ММК

1. Понякога повишена при дефицит на витамин В₁₂
2. Повишена при определени вродени дефекти в метаболизма на В₁₂
3. Фалшиво високи стойности при бъбречна недостатъчност
4. Фалшиво високи стойности при намален вътресъдов обем
5. Изисква се дванадесетчасово гладуване
6. Инвазивност
7. По-малка чувствителност и специфичност от ММК в урината

ПЛАЗМЕН ХОМОЦИСТЕИН

1. Понякога повишен при дефицит на витамин В₁₂
2. Повишен при фолатен дефицит
3. Повишен при дефицит на витамин В₆
4. Повишен при бъбречна недостатъчност
5. Повишен при намален вътресъдов обем
6. Повишен при хронични заболявания (хипотиреоидизъм, системен лупус еритематозис, тежък псориазис, някои видове рак, бъбречна недостатъчност)
7. Повишен при употреба на определени медикаменти (Dilantin, Tegretol, diazotен оксид, метотрексат, липидопонижаващи медикаменти — колестипол и ниацин в комбинация с тиазидни диуретици, естроген-съдържащи орални контрацептиви).

8. Повишен при вродени дефекти на метиониновия метаболизъм:
- дефицит на цистатионин бета синтетаза
 - дефицит на метионин синтетаза
 - дефицит на метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR)

9. Повишен при определени вродени дефекти в метаболизма на B_{12}

10. Инвазивност

ИСТОРИЯТА НА ММК В УРИНАТА

Към 1967 г. учените вече знаят, че повишената ММК в урината показва дефицит на B_{12} . Тъй като обаче изследването ѝ било трудно и времеемко, то не е възприето като клинична процедура.

Това, от което се нуждаят клиницистите, е чувствителен и бърз тест, измерващ ММК в урината. Такъв е разработен през 1982 г. от изследователя д-р Ерик Норман в сътрудничество с покойния д-р М. Дру Дентън и други сътрудници в Катедрата по хематология на Медицинския колеж към Университета в Синсинати. Екипът на д-р Норман създава метод на изследване на ММК в урината с газова хроматография/масспектрометрия (GC/MS), който е бърз, чувствителен и възпроизводим. При анализирането на близо 2000 пациенти с мегалобластна анемия, други видове анемия, повишен корпускуларен обем (MCV) на еритроцитите или необяснени неврологични нарушения, учените установяват, че изследването на ММК в урината е по-добър индикатор за дефицит на B_{12} от серумния B_{12} , теста на Шилинг и други възприети хематологични изследвания. Освен това откриват, че много пациенти без анемия вече са с трайни неврологични увреждания поради забавяне на диагнозата, в редица случаи вследствие на липсата на точни изследвания. През 1985 г. тестът за съотношението на ММК/креатинин в урината е усъвършенстван и д-р Норман и съпругата му Клаудия отварят своя собствена лаборатория (Norman Clinical Laboratory) за скрининг на B_{12} . Горедолу по същото време друга научноизследователска група, изследваща събраната от д-р Норман информация, анализира запазените кръвни проби от пациентите с пернициозна анемия и други видове дефицит на B_{12} и заключава, че изследването на ММК

превъзхожда това на V_{12} в кръвния серум. Резултатите от това проучване (при което е използвана кръв вместо урина) са публикувани в *New England Journal of Medicine* през 1988 г. [35] Изводите от него набират широка популярност в медицинската практика въпреки предимствата на ММК в урината. „ММК има около 40 пъти по-висока концентрация в урината, отколкото в серума — обяснява д-р Норман, — поради което временните флукутации се отразяват по-осезаемо на серумния тест“. Въпреки ранното потвърждение на ефективността на този скринингов инструмент, медицинската общност го използва твърде малко. Интересното обаче е, че подкрепя по-неточните изследвания на ММК в серум и на хомоцистеин. През 1993 г. анализ на 809 пациенти, финансиран от Националните институти по здравеопазване, документира ползата от теста за ММК в урината, но същият все още е игнориран. [36]

ПРЕПОРЪЧИТЕЛЕН ПРОТОКОЛ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА КОБАЛАМИНОВ ДЕФИЦИТ

Съществуват три форми за добавка на витамин V_{12} : цианокобаламин, хидроксикобаламин и метилкобаламин. (По-нататък в главата ще разгледаме предимствата и недостатъците на всяка от тях.) За първоначалната и поддържащата терапия има различни препоръки. Първо ви предлагаме най-често прилагания протокол, който обаче според нас трябва да бъде осъвременен в светлината на новите познания по въпроса.

СТАРИЯТ ПРОТОКОЛ ЗА ЛЕЧЕНИЕ

- Първоначални инжекции V_{12} 1000 μg интрамускулно всеки ден за 5 до 7 дни, последвани от:
 - Инжекции V_{12} 1000 μg интрамускулно ежеседмично в продължение на 4 седмици, последвани от:
 - Поддържащи инжекции V_{12} 1000 μg интрамускулно на месец до края на живота.

При този режим хематологичните подобрения обикновено започват 5 до 7 дни след началото на терапията, а дефицитът би трябвало да изчезне след 3 до 4 седмици. Ако става дума за отдавнашен недостиг с неврологични проявления, може да отнеме 6 и

повече месеца преди първите признаци на подобрение. Ако неврологичните признаци и симптоми са налице повече от година или се е стигнало до тежко увреждане, то може да остане трайно. Като цяло неврологичните симптоми изчезват напълно при приблизително половината от случаите, докато при другата половина остават известни дефицити, но почти всички пациенти се подобряват поне в известна степен.

ПО-НОВ ПРОТОКОЛ ЗА ЛЕЧЕНИЕ

Днес поддържащата терапия би следвало да се титрира според индивидуалната реакция на пациента. Важно е да помним, че 80% от инжектирания кобаламин се екскретира през първите 24 часа. Д-р Ричард Лий отбелязва в *Wintrobe's Clinical Hematology*, че една инжекция, дори с голямо количество B_{12} , не е достатъчна, за да обогати запасите на организма. Причината е в ограничената способност на организма да задържи инжектирания витамин. Ето защо, пише той, „ако трябва да се образува запас от над 1 mg B_{12} , следва да се приложат няколко инжекции с интервал най-малко двадесет и четири часа, а не една доза“. Лий също така отбелязва, че някои хора имат ускорена реакция и концентрациите им на B_{12} могат да спаднат опасно в рамките на две седмици след инжекцията. [37]

По тази причина инжекциите следва да се прилагат индивидуално. Някои пациенти се повлияват чудесно от ежемесечните инжекции, но мнозина се чувстват по-добре с инжекции два пъти месечно или дори всяка седмица. По-честото приложение на B_{12} не може да навреди. Напротив, по-разумно е да се поддържа стабилно състояние, отколкото да се изчакват тридесет дни между инжекциите, при което се създават периоди на относителен дефицит. Препоръчваме пациентите или техните близки да бъдат обучени да прилагат подкожни инжекции (също както диабетиците сами си инжектират инсулина). Това ще им спести време и пари. Повечето пациенти могат да кажат колко дълъг е ефектът от инжекцията и заедно с лекаря да коригират интервалите. Старият протокол за ежемесечни поддържащи инжекции просто не е актуален и не носи достатъчно ползи на пациентите.

Важно е да отбележим, че витамин В₁₂ има нулева токсичност, с изключение на наистина много редки алергични реакции. Единственото изключение, което ще разгледаме по-нататък в тази глава, са пациентите с наследствена оптична невропатия на Лебер — много рядко заболяване, при което употребата на цианокобаламин е противопоказана.

В₁₂ е безопасен, водоразтворим и нетоксичен. За допълнителна илюстрация на безопасността му ще споменем протокола за лечение на отравяне с цианид, при който се използват пет грама хидроксикобаламин (пет хиляди пъти повече от съдържанието на една инжекция от 1000 µg) разтворени в 150 ml физиологичен разтвор, и се подават интравенозно в продължение на 15 минути. При необходимост дозата може да се повтори след 30 минути.

КОЯ Е НАЙ-ДОБРАТА ФОРМА НА КОБАЛАМИН?

Информацията към момента показва, че хидроксикобаламинът превъзхожда цианокобаламина, а метилкобаламинът може би превъзхожда хидроксикобаламина при неврологични заболявания. „Първоначалното задържане на хидроксикобаламин е по-добро, отколкото при цианокобаламин — отбелязва Лий в *Wintrobe's Clinical Hematology*. — Двадесет и осем дни след инжекцията задържането все още е три пъти по-голямо. Освен това хидроксикобаламинът е достъпен за клетките и се преработва по-ефективно“. [38]

Метилкобаламинът (намиращ се в съставни продукти със или без консерванти) няма широка употреба в САЩ, но японски проучвания показват, че е още по-ефективен за лечението на неврологичните последици от дефицит на В₁₂. Причината вероятно поне отчасти е фактът, че подобно на хидроксикобаламина той не се нуждае от отделяне на цианида. Освен това, за разлика от хидроксикобаламина и цианокобаламина, при него не се налага редуциране до състояние (+1) — единствената форма, която може да премине кръвно-мозъчната бариера.^[2] Така се заобикалят няколко потенциално проблемни стъпки в метаболизма на В₁₂. Освен това, метилкобаламинът осигурява на организма метилови групи от голямо значение за различни биологични окислително-редукционни реакции. Изследванията показват, че малка доза перорален метилкобаламин води до по-голямо натрупване на

витамина в черния дроб от перорална доза цианокобаламин, както и че метилкобаламинът се задържа приблизително три пъти по-дълго в тъканите от цианокобаламина.

Налице са някои притеснения за употребата на дериват на витамин В₁₂ на основата на цианид. Пациентите с наследствена оптична невропатия на Лебер не бива *никога* да приемат цианокобаламин, тъй като болестта се свързва с невъзможност за изхвърляне на цианида от организма и са налице данни, че оптичната атрофия може да бъде усилена от приложението на цианокобаламин. (Разбира се, за лечението на пациенти с болестта на Лебер могат да се използват хидроксикобаламин и метилкобаламин, тъй като те не съдържат цианогрупа (цианид). Известни са дори случаи на оптична невропатия, значително повлияна от хидроксикобаламин, който действа като антагонист на цианида.)

Хората с чернодробна дисфункция също е възможно да са с повишени нива на цианид, а децата с вродени дефекти на метаболизма на В₁₂ могат да имат и проблем с метаболизма на цианида. Повишени нива на цианид се наблюдават и при пушачите, а изследванията показват, че инжекциите с хидроксикобаламин могат да намалят нивата му в кръвта им с 59%, и обратното, приложението на цианокобаламин може да ги повиши. [39]?

Предвид по-голямата безопасност на хидроксикобаламина и метилкобаламина (при положение че и двете форми се намират в САЩ), както и по-голямата им ефективност, ние сме съгласни с д-р Стив Роуч, който казва: „Не бих очаквал никакви неблагоприятни ефекти при повечето пациенти и с двата препарата (цианокобаламин или хидроксикобаламин). Изглежда обаче разумно да избягваме потенциално опасната форма на дадено средство, след като съществува по-физиологична такава, която при това се екскретира с по-приемливо темпо“. [41]

И най-важното — изследванията показват, че хидроксикобаламинът превъзхожда цианокобаламина. Според заключенията на едно проучване: „След интрамускулно приложение на около 1 mg CN-В₁₂ и OH-В₁₂ в рамките на 24 часа здравите пациенти екскретират съответно 80 и 25% в урината. Това се равнява на задържане от около 20% на CN-В₁₂ в сравнение с около 75% на OH-

V_{12} . Тези два фактора — по-голямото свързване със серумните протеини и по-бавната дифузия на несвързания $OH-V_{12}$ — намаляват гломерулната филтрация и би следвало да бъдат основното обяснение защо с урината се губи много по-малко количество инжектиран $OH-V_{12}$, отколкото $CN-V_{12}$ “. [42]

В светлината на новата информация ние препоръчваме избора на хидроксикобаламин пред цианокобаламин за лечение на типични пациенти с пернициозна анемия, както и на пациенти с неврологични симптоми вследствие на забавената диагноза. Последните изследвания показват, че пациентите с неврологични проявления могат да се повлияят още по-добре от високи дози метилкобаламин. [43] (виж Глава 3.)

Независимо от избраната форма на кобаламин, много важно е да информирате всички пациенти, нуждаещи се от продължително лечение (като тези с автоимунна пернициозна анемия или претърпяна операция на стомаха или илеума) за необходимостта от доживотна терапия. Важно е също така да им дадете нужната документация, която ще улесни лечението им в бъдеще, в случай че се наложи да сменят лекаря. Насърчавайте също така болниците, с които сътрудничите, да разработят протоколи за ефективен скрининг на V_{12} и терапия (с хидроксикобаламин и метилкобаламин).

Ние препоръчваме избора на хидроксикобаламин пред цианокобаламин за лечение на дефицит на V_{12} .

Дефицитът на V_{12} е проблем на общественото здраве и затова е много важно, особено с напредването на възрастта на „бейби бум“ поколението, да развием подходящи стандарти, така че да разпознаем и да се справим с кризата.

ТАБЛЕТКИ ИЛИ ИНЖЕКЦИИ?

Според някои изследвания високите перорални дози цианокобаламин (1000–2000 μg дневно) са равносилни на инжекции със същото вещество. Неотдавнашно американско проучване например

показа, че ежедневната висока доза перорален V_{12} (2000 μg) има същия ефект по отношение на хематологичната и неврологичната реакция, както стандартния инжекционен режим при пациенти с дефицит на V_{12} . Това изследване застъпва схващането, че пероралните дози от 2000 μg V_{12} могат да заменят инжекционната терапия в някои случаи. Въпреки че е малко изследване със само 33-ма пациенти, в него се използват маркерите ММК в серум и хомоцистеин, които показват понижаване на тези метаболити. [44]

Резултатите от въпросното проучване съвпадат с находки от 50-те и 60-те години на ХХ век, показващи, че 1% от приетия през устата V_{12} се усвоява по алтернативен път чрез пасивна дифузия в тънкото черво, в присъствието на вътрешен фактор или функциониращ терминален илеум. Те отговарят и на клиничната практика в Швеция, където вече над двадесет и пет години се използва перорална поддържаща терапия с V_{12} .

Ние обаче смятаме, че са необходими още изследвания, които да потвърдят ефективността и безопасността на пероралната терапия при пациенти с дефицити с различна етиология. Нужни са проучвания, сравняващи пероралния метилкобаламин с пероралния цианокобаламин, както и инжекционните хидроксикобаламин и метилкобаламин с пероралния и инжекционния цианокобаламин. Важно е да отбележим, че пероралните форми и таблетките за смучене с V_{12} не се следят от федералната агенция по храните и лекарствата.

Неотдавна д-р Емануел Андерс отбеляза в *Annals of Pharmacotherapy*: „Както показаха Lane и Rojas-Fernandez, до момента на пероралната терапия с витамин V_{12} за третиране на кобаламинов дефицит са посветени само описания на отделни случаи или малки проучвания. Следователно, идеалните дози и продължителността на лечението още не са определени... В няколко изследвания дефицитът не е ясно дефиниран — дали става дума за ниски серумни концентрации на витамин V_{12} или за действителен кобаламинов дефицит с биологични и клинични характеристики; не е известна етиологията — хранителен дефицит, пернициозна анемия или малабсорбция на кобаламин от храната. Доколкото ни е известно, тези ограничения са свързани със значителни затруднения в интерпретирането на данните“. [45] В собственото си резюме Лейн и

Рохас-Фернандес заключават: „Понастоящем не разполагаме с достатъчно данни, подкрепящи замяната с перорален цианокобаламин при пациенти с тежки неврологични проявления“. [46] Самите ние сме виждали случаи, при които инжекционният V_{12} води до значително по-големи благоприятни ефекти от пероралната суплементация.

Може би е вярно, че някои случаи на дефицит, причинен от неправилно усвояване, могат да се лекуват с високи перорални дози V_{12} (2000 μg дневно). За съжаление, лекарите не определят точно кои пациенти попадат в тази категория, а презумпцията, че всички пациенти в напреднала възраст страдат от дефицит вследствие на малабсорбция ще постави в риск тези с други състояния и заболявания. Освен това лекарите, предписващи V_{12} перорална форма, трябва да знаят, че макар на етикета на шишенцето с V_{50} комплекс да пише „833% от препоръчителния дневен прием“, то съдържа само 50 μg V_{12} . Обикновените мултивитаминови „за напреднала възраст“ съдържат 25 μg V_{12} , а за възрастни — едва 6 μg . Тези количества са крайно недостатъчни за пациенти с проблеми в усвояването, които е необходимо да приемат поне 2000 μg V_{12} дневно.

Нещо повече, дори в случаите на нарушено усвояване някои пациенти, особено лицата с неврологични симптоми, биха се повлияли добре от бързо обогатяване на запасите от V_{12} . Освен това за пациенти, недостатъчно отговорни, имащи проблеми с паметта или страдащи от психично заболяване, инжекциите, прилагани в лекарския кабинет или от член на семейството, са много по-надежден вариант от пероралните добавки. Някои пациенти се бунтуват срещу увеличаващия се брой хапчета, други се затрудняват с преглъщането им или пък имат чувствителен стомах и получават гадене. (При тези пациенти може да се опита и вариантът със сублингвални таблетки.)

Със създаването на практически безболезнените тънки игли единственият проблем, свързан с инжекционната терапия — болката от процедурата — значително намаля. Пациентите лесно могат да се научат сами да си прилагат инжекциите, което значително намалява цената на тази форма спрямо всички останали (перорални, назални, трансдермални лепенки и кремове; виж Глава 13). Не на последно място, ефективността на инжекциите е добре проучена, което не може да се каже за всички продукти с V_{12} .

Аргументът в полза на инжекционната терапия е елементарен — след като той е безопасен, ефективен, евтин и на практика безболезнен, защо да рискуваме с перорални формули, които могат да не дадат същия резултат? Разбира се, ако дефицитът е предизвикан единствено от непълноценно хранене, пероралните добавки са достатъчно ефективни, стига да са възстановени нормалните нива на витамина и да са изключени други причини за дефицита.

И накрая, важно е да помним, че всички пациенти, на които е предписана каквато и да било форма на терапия с B_{12} , трябва да бъдат проследявани за нейната ефективност, намаляване на симптомите или липса на реакция.

ДЪЛГ НА ВСИЧКИ СПЕЦИАЛИСТИ

В спешното отделение често чуваме, че не е наша работа да изследваме B_{12} . В същото време установяваме, че значителен процент от „постоянните пациенти“ — тези, които се връщат при нас месец след месец с психични изменения, синкоп, болки в гърдите, анемия, слабост, световъртеж или фрактури след падане — имат тежък кобаламинов дефицит. Здравните работници трябва да осъзнаят, че пациентите им могат да страдат от дефицит, който причинява или утежнява здравословните им проблеми.

Убедени сме, че изследването за B_{12} е и наша работа. Ние имаме моралното задължение да изключим дефицита при всички пациенти с признаци и симптоми или висок риск. Заедно с колегите си сме спасили здравето и живота на много пациенти, затова насърчаваме всички останали при наличие на показания да назначават съответните изследвания.

В идеалния случай обаче тази диагноза трябва да се постави в кабинета на общопрактикуващ лекар или специалист от доболничната помощ, който може да предложи дългосрочно проследяване. Дефицитът на B_{12} е проблем, който трябва да се открие и лекува, преди да са възникнали толкова сериозни проявления, че да наложат спешна медицинска помощ. В повечето случаи дефицитът се развива бавно и лесно може да бъде установен месеци и даже години преди появата на болезнени или опасни симптоми. Но докато колегите от първичната грижа, интернистите и другите специалисти не се

информират достатъчно и не променят практиката си, лекарите от спешната помощ трябва също да участват в борбата с тази епидемия.

Ранното диагностициране и лечение могат да станат норма, ако лекарите от всички специалности поемат отговорност за откриването на дефицита на V_{12} . Неврологът или неврохирургът, чийто пациент се оплаква от световъртеж, невропатия или болка; психиатърът, чийто пациент страда от депресия, параноя или психоза; гинекологът, който продължава да установява абнормни резултати от цитонамазките на пациентката си или упорито безплодие; гастроентерологът, който се грижи за пациенти с болестта на Крон, цъолиакия, гастроезофагеален рефлукс или други стомашно-чревни нарушения; кардиологът, лекуващ пациенти с инфаркти, застойна сърдечна недостатъчност и хиперхомоцистеинемия; ендокринологът, преглеждащ пациенти с щитовидни и други автоимунни заболявания или диабетици с невропатия; ортопедът, чиито пациенти идват с фрактури поради чести падания; анестезиологът, занимаващ се с хронични болки и фибромиалгия, или подаващ диазотен оксид на рискови пациенти; педиатърът и детският невролог, които лекуват деца с умствено изоставане, церебрална парализа, забавено развитие или симптоми, напомнящи на аутизъм — всички те трябва да си дават сметка, че изследването на V_{12} е много важна част от задълбочения преглед.

В медицината е голяма рядкост такова тежко, инвалидизиращо и потенциално животозастрашаващо нарушение да се диагностицира и лекува толкова лесно и евтино. Лекарят, който не назначава скрининг на пациенти със съмнителни симптоми или анамнеза, вероятно ще си спести няколко минути и изследвания за 100–200 долара на момента, но почти със сигурност осъжда част от тези пациенти на сериозни доживотни проблеми и натоварва здравната система с финансовото бреме на грижите по тях. И обратното — мъдрият лекар, който включва дефицита на V_{12} в диференциалната диагноза, спестява пари на здравната система и спасява живота на пациентите си.

Нещо повече: лекарите, усърдно търсещи дефицит на V_{12} , често спасяват и живота на своите близки. Един от нас (Дж. С.) първоначално беше скептичен относно рутинния скрининг, но промени мнението си, когато разбра, че дефицитът е проблем не само на много от пациентите му, но и на четирима близки роднини. За щастие, той ги

диагностицира навреме, за да предпази здравето им. Оттогава насам сме убедили редица колеги да изследват семействата си и много от тях са се връщали при нас с думите: „Бяхте прави, резултатите показаха дефицит — благодаря ви!“.

За съжаление, в *Journal of the American Medical Association* четем историята на един гръден хирург, който не е имал този късмет. Съпругата му получила тежки и вероятно необратими неврологични симптоми, защото нито един специалист не установил дефицита ѝ на V_{12} . „Нейните преживявания с компетентни специалисти в голям медицински център ме убедиха, че дефицитът на V_{12} не е безобиден проблем, както и че не се открива лесно от общопрактикуващите лекари“, пише той. [47] Всъщност е лесно. За жалост обаче, често се пренебрегва. Много лекари не откриват проблема не само при пациентите си, но *при собствените си близки, приятели и колеги.*

В медицината е голяма рядкост такова тежко, инвалидизиращо и потенциално животозастрашаващо нарушение да се диагностицира и лекува толкова лесно и евтино.

В същото време лекарите, които искат да научат повече за този широко разпространен проблем и да споделят познанията си с колегите си, са най-добрата ни надежда за справяне с нарастващия проблем. Един от тях е д-р Дейвид Спенс, който описва в *The Lancet* [48] собствената си погрешна диагноза, след като развил дефицит на V_{12} . Неврологът му, изтълкувал лабораторните резултати като „нормални“ (серумният му V_{12} бил $200 \text{ pmol/l} = 271 \text{ pg/ml}$ при референтни стойности $150\text{--}800 \text{ pmol/l}$) и заключил, че невропатията и другите ясно изразени неврологични смущения на Спенс произтичат от стара травма на шията. Самият Спенс смятал, че необяснената невропатия и миелопатия вероятно се дължат на окултно злокачествено заболяване и прекарал шест месеца в тревоги.

ВЪПРОСИ, ЧАКАЩИ ОТГОВОР

Според д-р Ашок Антъни от Медицинския факултет на Университета в Индиана, автор на многобройни статии относно дефицита на B_{12} и съавтор на учебници по хематология, „Все още липсват проспективни изследвания, дефиниращи оптималното хранене за различни рискови групи от населението... Международната общност на специалистите по хранене и диететика трябва да поеме предизвикателството на събраните данни и да предприеме практически стъпки за осигуряването на паритет в статуса на B_{12} при вегетарианците и всеядните... Очевидно препоръките за добавъчен B_{12} не са толкова лесно приложими“. Ето и някои от въпросите на Антъни към учените:

„Как може да се избегне преобразуването на витамин B_{12} в неактивни аналози в резултат от химичната реакция между мултивитамините и минералите или взаимодействието с храни и други нутриенти?“

„Води ли топлинната обработка на определени «специфично етнически» храни, съдържащи B_{12} , до преобразуването му в аналози?“

„Какъв е ефектът на мащабното преработване на храните върху срока на годност и последващата био достъпност на храните, обогатени с B_{12} ?“

„По света има стотици милиони вегетарианци — пише Антъни, — затова инициативите за подобряване на тяхното здраве ще имат глобален отзвук“. [49]

За късмет личният професионален интерес на Спенс към хомоцистеина и съдовите заболявания го накарали да започне да приема високи дози витамини от група В, включително 500 μg B_{12} всеки ден. Лабораторните резултати показват висок хомоцистеин (естествена последица от недиагностицирания кобаламинов дефицит), а той знаел, че витаминът го понижава. Когато невропатията му започнала да се подобрява, а следващото изследване показало все още гранични стойности на серумния B_{12} (в момент, когато е трябвало да бъде много висок поради приеманата добавка), му проблеснала върнатата диагноза: „Беше ясно, че не усвоявам витамин B_{12} “. Оказало

се, че има дефект на транскобаламин II — протеин, необходим за преноса на V_{12} след преминаването през лигавицата на илеума.

Сега Спенс полага всички усилия да информира лекарите за широко разпространения проблем с дефицита на V_{12} и неговите последствия. „Работя за намаляването на тази пропаст в познанието“, казва той и цитира сър Уилям Ослър: „Дълг и радост на лекаря е да бъде вечен ученик“.

ГЕНЕТИЧНИ МУТАЦИИ, КОИТО МОГАТ ДА ПРИЧИНЯТ ДЕФИЦИТ НА V_{12}

Освен многобройните често срещани причини за кобаламинов дефицит, някои пациенти имат мутации в гените, кодиращи важни протеини в метаболитния път на V_{12} . Тези дефекти могат да бъдат пълни и да причинят смърт в ранна кърмаческа възраст, или частични, с отложено проявление. През 2009 г. Н. Дали-Юсеф и Емануел Андрес пишат в *Quarterly Journal of Medicine*: „Мутациите в гените, кодиращи вътрешния фактор, протеините, кодирани от гените CBN и AMN, транскобаламин II или неговия рецептор, провокират дефекти в усвояването на кобаламина и/или клетъчния захват, което води до функционален кобаламинов дефицит и неговите клинични проявления“. [50]

Ендоцитните рецептори и протеини отговарят за чревната абсорбция и преноса на витамин V_{12} до различните клетки на тялото. Частичните грешки и дефекти могат да не се проявят до младежка възраст (подобно на частичните дефекти на хомоцистеиновия метаболизъм, свързани с ранни съдови заболявания). Частичните генетични дефекти в метаболизма на V_{12} могат да се окажат действителната причина за много хронични, инвалидизиращи неврологични проблеми като множествената склероза. Това би могло да обясни защо някои пациенти с клинична диагноза за кобаламинов дефицит имат нормални кръвни резултати, но въпреки това се повлияват чудесно от терапията с V_{12} . Напълно съгласни сме със заключението на Дали-Юсеф и Андрес: „Много клинично диагностицирани кобаламинови дефицити остават необяснени и молекулярните инструменти, насочени към гените, участващи в усвояването на витамин V_{12} и сигналната трансдукция на клетъчния

захват, ще постелят пътя към нови терапевтични подходи към ефективното лечение на функционалния кобаламинов дефицит“. [51]

Цитатът на Ослър е много уместен, защото съвременната епидемия от дефицит на V_{12} изправя лекарите едновременно пред изключителна отговорност — да се борят с нея, и изключителна възможност — да проведат вълнуващи изследвания в една област от медицината, която отчаяно се нуждае от задълбочено проучване. Наистина е забележително, че предвид пагубния ефект на дефицита на V_{12} върху много от системите на организма (хематологична, неврологична, психиатрична, сърдечносъдова, репродуктивна, стомашно-чревна, мускулно-скелетна) все още ни измъчват толкова много въпроси без отговор. Медицинските специалисти, които се интересуват от клинични и лабораторни проучвания, биха сторили добре, ако помогнат за запълването на белите полета, като превърнат изследването на дефицита на V_{12} в свой приоритет.

Ето и част от проблемите, които се нуждаят от вниманието на учените:

- Какъв процент от хората, пострадали от травма вследствие на падане, са с дефицит на V_{12} ?
- Какъв процент от пациентите в напреднала възраст, които падат и получават фрактури, имат дефицит на V_{12} ?
- Трябва ли спешните отделения и центрове да изследват серумния V_{12} на пациентите с травми (например след падане или автомобилни катастрофи), които имат симптоми или риск за дефицит на V_{12} ? (Ние знаем от първа ръка, че отговорът е „да“!)
- Какъв процент от диабетичите страдат от периферна невропатия, причинена от дефицита на V_{12} ?
- Какъв процент от пациентите, диагностицирани с деменция или Алцхаймер, всъщност страдат от дефицит на V_{12} ?
- Какъв процент от институционализираните или приети за лечение в психиатрична клиника пациенти са с дефицит на V_{12} ?
- Постоперативните пациенти страдат от усложнения, вариращи от слабост, парестезия и парализа до депресия и загуба на памет. Колко често тези симптоми се дължат на нелекуван дефицит на V_{12} , утежнен от въздействието на диазотния оксид по време на операцията и/или

повишените метаболитни изисквания и възстановяване на тъканите след нея?

- Каква е честотата на дефицит на V_{12} сред мъжете и жените с репродуктивни проблеми? Какъв процент от жените с абнормни данни от цитонамазките имат дефицит на V_{12} ?

- Какъв процент от болните от СПИН с невропатия или деменция всъщност имат неврологични симптоми вследствие на недиагностициран дефицит на V_{12} , често срещан при тях?

- Колко автомобилни катастрофи (особено с хора в напреднала възраст) са свързани с дефицит на V_{12} , водещ до объркване, световъртеж, забавени рефлексии и невропатия, които могат да предизвикат загуба на контрол върху педалите за газта и спирачката или лоша преценка зад волана?

- Колко пациенти на диализа са с дефицит на V_{12} ? Дали терапията с хидроксикобаламин или метилкобаламин (интрамускулно или интравенозно) понижава високите нива на ММК и хомоцистеин и помага за лечението на уремичната невропатия? (Според най-новите изследвания отговорът е „да“). [52] Ранната терапия на тези пациенти може да има не само лечебен, но и превантивен ефект заради високия риск от тромботични инциденти.

- Колко деца, диагностицирани с аутизъм, всъщност са с неоткрит дефицит на V_{12} , дефект в преноса или вроден дефект на метаболизма на V_{12} ?

Горещо насърчаваме болниците и всички медицински центрове да впишат тези проблеми в списъка с приоритетните си изследвания. Отговорите на тези важни въпроси ще ни помогнат да хвърлим светлина върху скритата епидемия от дефицит на V_{12} , да открием нейните жертви и да им окажем помощта, от която отчаяно се нуждаят.

БЪРЗ ТЕСТ ЗА ЛЕКАРИ: ИЗВЕСТНИ ЛИ ВИ СА ТЕЗИ ФАКТИ ОТНОСНО ВИТАМИН V_{12}

1. Възможно е наличието на дефицит на V_{12} и/или пернициозна анемия без данни за анемия или макроцитоза.

2. Възможно е наличието на дефицит на V_{12} и/или пернициозна анемия при пациенти с нормална пълна кръвна картина или микроцитна анемия.

3. Някои пациенти с дефицит на V_{12} биват диагностицирани с анемия поради хронични вътрешни кръвоизливи. След подробни изследвания, доказващи липсата на кръвоизлив, се поставя диагноза „необяснена анемия“.

4. В миналото, докато настъпят симптоми на анемия, над 80% от пациентите са показвали неврологични проявления, а при 50% това е довело до трайни увреждания.

5. Пациенти получават трайни неврологични увреждания заради закъснели или погрешни диагнози на дефицит на V_{12} .

6. Пациенти с дефицит на V_{12} са приковани към инвалидни колички или легло заради хронична липса на правилна диагноза.

7. Недиагностицираният дефицит на V_{12} може да доведе до трайна спастична походка или парализа.

8. При около 25% от нелекуваните пациенти се появява периферна невропатия.

9. Леки промени в психичното състояние се наблюдават при 2/3 от пациентите преди началото на терапията.

10. Пациенти с дефицит на V_{12} получават диагноза за диабетна невропатия.

11. Пациенти с дефицит на V_{12} или пернициозна анемия получават диагноза за множествена склероза.

12. Пациенти с дефицит на V_{12} получават диагноза за деменция, изискваща прием в клиника или хоспис.

13. Пациенти с дефицит на V_{12} се диагностицират с психиатрични разстройства.

14. Дефицит на V_{12} се открива във всички възрасти — от кърмаческа до старческа, както и при всички етнически групи.

15. Изследванията показват, че дефицитът на V_{12} засяга един на всеки седем души в напреднала възраст. Според някои проучвания, броят им е даже по-голям — до 25%.

16. Спешните медици се сблъскват с недиагностицирани или погрешно диагностицирани пациенти с дефицит на V_{12} при почти всяка смяна.

17. Дефицитът на V_{12} причинява хиперхомоцистинемия, която от своя страна увеличава риска от инсулти, инфаркти на миокарда,

дълбоки венозни тромбози и белодробен емболизъм.

18. Дефицитът на V_{12} причинява световъртеж, нарушено равновесие и ортостатична хипотония.

19. При много пациенти в напреднала възраст с фрактури вследствие на падане се установява дефицит на V_{12} .

20. Пациентите, изложени на въздействието на диазотен оксид по време на хирургична или стоматологична интервенция, могат да се влошат и дори да починат поради неоткрит предоперативен дефицит на V_{12} .

21. Пациенти, които 2 до 6 седмици след операция се оплакват от парестезия, симптоми на транзиторни исхемични атаки, чести падания и/или промени в психичното състояние, могат да страдат от миелопатия, индуцирана от диазотния оксид вследствие на недиагностициран дефицит на V_{12} .

22. Дефицитът на V_{12} се диагностицира лесно, лекува се евтино, а тестовете се реимбурсират.

23. Неправилните диагнози при дефицит на V_{12} могат да доведат до скъпоструващи дела за лекарска грешка.

24. Ранното диагностициране на дефицит на V_{12} ще спести значителни средства на здравната система, като драстично намали разходите за прегледи в спешните отделения, хоспитализациите, рехабилитациите, домашните грижи и престойте в хосписи.

25. Ранната диагностика може да спести милиарди долари.

26. Съществува критичен прозорец за лечение на дефицит на V_{12} , преди да са настъпили необратими неврологични увреждания.

27. Центровете за контрол на болестите докладват, че 1 на всеки 31 американци над петдесетгодишна възраст е с дефицит на V_{12} . Тези данни подценяват реалната ситуация, защото използват твърде ниски долни граници за серумен V_{12} .

28. Честотата на дефицит на V_{12} при кърмачета и малки деца е неизвестна, но медицинската литература ясно показва, че педиатричният дефицит на V_{12} се подценява.

ГЛАВА 11 — БЕЛЕЖКИ

1. <http://www.cdc.gov/ncbddd/B12/intro.html>

2. Dharmarajan, T.S., Norkus, E.P. Approaches to vitamin B₁₂ deficiency: Early treatment may prevent devastating complications. *Postgraduate Medicine* 2001, 110(1):99-105.
3. Ibid.
4. <http://www.cdc.gov/ncbddd/B12/intro.html>
5. MedicineNet.com
6. <http://www.cdc.gov/ncbddd/B12/intro.html>
7. Antony, A.C. Vegetarianism and vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency. *American Journal of Clinical Nutrition* vol. 78. №1, 3–6, July 2003.
8. Green, R. Unreliability of current assays to detect cobalamin deficiency: „nothing gold can stay“ *Blood* 2005, 105:910-911.
9. Solomon, L.R. Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing. *Blood* 2005, 105:978-985.
10. Solomon, L.R. Disorders of cobalamin (Vitamin B₁₂) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood* 2007, 21:113-130.
11. <http://www.cdc.gov/ncbddd/B12/summary.html>
12. <http://www.cdc.gov/ncbddd/B12/summary.html>
13. Antony, A.C. Megaloblastic anemias. ВЪВ: R. Hoffman et al. (3rd ed.), *Hematology: Basic Principles and Practice* (pp. 457–467) 2000, Philadelphia: Churchill, Livingstone; и Savage, D.G., Lindenbaum, J., Stabler, S.P., Allen, R.H. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *American Journal of Medicine* 1994, 96:239-246; и Norman, E.J., Morrison, J.A. Screening elderly populations for cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency using the urinary methylmalonic acid assay by gas chromatography mass spectrometry. *American Journal of Medicine* 1993, 94:589-594; и Stabler, S.P., Lindenbaum, J., Allen, R.H. The use of homocysteine and other metabolites in the specific diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency. *Journal of Nutrition* 1996, 126:1266S-1272S.
14. Dharmarajan, T.S., Norkus, E.P. Approaches to vitamin B₁₂ deficiency: Early treatment may prevent devastating complications. *Postgraduate Medicine* 2001, 110(1):99-105; и Snow, C.F. laboratory

diagnosis of vitamin B₁₂ and folate deficiency. *Archives of Internal Medicine* 1999, 159:1289-98.

15. Shahar, A., Feiglin, L., Shahar, D.R., Levy, S., Seligsohn, U. High prevalence and impact of subnormal serum vitamin B₁₂ levels in Israeli ciders admitted to a geriatric hospital. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 2001, 5(2):124-7.

16. Crane, M.G., Register, U.D., Lukens, R.H., Gregory, R. Cobalamin (CBL) studies on two total vegetarian (vegan) families. *Vegetarian Nutrition: An International Journal* 1998, 2(3):87-92.

17. Bissoli, L., Di Francesco, V., Ballarin, A., Mandragona, R., Trespidi, R., Brocco, G., Caruso, B., Bosello, O., Zamboni. Effect of vegetarian diet on homocysteine levels. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2002, 46(2):73-9.

18. „B₁₂ deficient may be more widespread than thought“. *USDA Agricultural Research Service* Aug. 2, 2000.

19. Dharmarajan, T.S., Adiga, G.U., Norkus, E.P. Vitamin B₁₂ deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics* 2003, 58:30-8.

20. Lee, G.R. Pernicious anemia and other causes of vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency. ВЪВ: G.R. Lee (10th ed.), *Wintrobe's Clinical Hematology* (pp. 941–958). 1999, Baltimore: Williams&Wilkins.

21. Kalikiri, P.C., Sachan, R.S. G.S. Nitrous oxide induced elevation of plasma homocysteine and methylmalonic acid levels and their implication. *The International Journal of Anesthesiology* 2004, 8(2).

22. Ostreicher, D.S. Vitamin B₁₂ supplements as protection against nitrous oxide inhalation. *New York State Dental Journal* 1994, 60(3):47-9 и Quamstrom, F. Nitros oxide analgesia. What is a safe level of exposure for the dental staff? *Dentistry Today* 2002, 21(4):104-9.

23. Kowing, D., Kesler, E. Patient's B₁₂ deficiency causes chiasmal lesion. *Review of Optometry* Feb. 15, 2007.

24. Wilhelm, H., et al. Uncommon chiasmal lesions: demyelinating disease, vasculitis, and cobalamin deficiency. *German J Ophtalmol* 1993, 2:234-240.

25. Green, R. Unreliability of current assays to detect cobalamin deficiency: „nothing gold can stay“. *Blood* 2005, 105:910-911.

26. Ibid.

27. Ibid.
28. Solomon, L.R. Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing. *Blood* 2005, 105:978-985.
29. Ibid.
30. Ibid.
31. Ibid.
32. Van Tiggelen, C.J.M., et al. Assessment of vitamin B₁₂ status in CSF. *American Journal of Psychiatry* 1984, 141, 1:136-7.
33. Miller, J.W. Measurement of total vitamin B₁₂ and holotranscobalamin. singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B₁₂ deficiency. *Clinical Chemistry* 2006, 52:2, 278–285.
34. Dommisse, J. Subtle vitamin-B₁₂ deficiency and psychiatry: a largely unnoticed but devastating relationship? *Medical Hypotheses* 1991, 34:131-140.
35. Lindenbaum, J., et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *New England Journal of Medicine* 1988, 318:1720-8.
36. Norman, E.J., Morrison, J.A. Screening elderly populations for cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency using the urinary methylmalonic acid assay by gas chromatography mass spectrometry. *American Journal of Medicine* 1993, 94:589-594.
37. Lee, G.R. Pernicious anemia and other causes of vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency. ВЪВ: G.R. Lee (10th ed.), *Wintrobe's Clinical Hematology* (pp. 941–958) 1999, Baltimore: Williams&Wilkins.
38. Ibid.
39. Forsyth, J.C., et al. Hydroxocobalamin as a cyanide antidote: Safety, efficacy and pharmacokinetics in heavily smoking normal volunteers. *Journal of Toxicology and Clinical Toxicology* 1993, 31(2):277-94.
40. Pezacka, E., Green, R., Jacobsen, D.W. Glutathionylcobalamin as an intermediate in the formation of cobalamin cocnzymes. *Biochem Biophys Res Comm* 1990, 2:443-50.
41. Roach, E.S., McLean, W.T. Neurologic disorders of vitamin B₁₂ deficiency. *American Family Physician* 1982, 25(1):111-5.

42. Herz, H., Kristensen, H.P.O., Hoff-Jorgensen, E. (1964), Studies on Vitamin B₁₂ Retention Comparison of Retention Following Intramuscular Injection of Cyanocobalamin and Hydroxocobalamin. *Scandinavian Journal of Haematology* 1:5-15.doi:10.1111/j.1600-0609.1964.tb00001.x.

43. Kira, Jun-ichi, Tobimatsu, Shozo., Goto, Ikuo. Vitamin B₁₂ metabolism and massive-dose methyl vitamin B₁₂ therapy in Japanese patients with multiple sclerosis. *Internal Medicine* 1994, 33:82-86.

44. Kuzminski, A.M., et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998 92(4):1191-8.

45. Andres, E. Comment: Treatment of vitamin B₁₂ deficiency anemia: Oral versus parenteral therapy. *Annals of Pharmacotherapy* 2002, 36:1268-72.

46. Lane, LA, Rojas-Fernandez, C. Treatment of vitamin B₁₂-deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Annals of Pharmacotherapy* 2002, 36:1268-71.

47. Brantigan, C.O. Folate supplementation and the risk of masking vitamin B₁₂ deficiency. *Journal of the American Medical Association* 1997, 277(11):884-5.

48. Spence, D. Uses of error: Knowledge gaps. *The Lancet* 2001, 358(9297):1934.

49. Antony, A.C. Vegetarianism and vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency. *American Journal of Clinical Nutrition* vol. 78, №1, 3-6, July 2003.

50. Dali-Youcef, N., Andres, E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009, 102 (1):17-28.

51. Ibid.

52. Kuwubara, S., et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Internal Medicine* 1999, 38(6):472-5, и Koyama, K., Usami, T., Takeuchi, O., Morozumi, K., Kiura, G. Efficacy of methylcobalamin on lowering total homocysteine plasma concentrations in haemodialysis patients receiving high-dose folic acid supplementation. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2002, 17(5):916-922 и Rostand, S.G. Vitamin B₁₂ levels and nerve conduction velocities in patients undergoing maintenance hemodialysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 1976, 29(7):691-7.

[1] В някои страни също се използва pmol/l вместо pg/ml. ↑

[2] Според учените, преобразуването на цианокобаламина в активни коензимни форми (метилкобаламин и аденозилкобаламин) става на приблизително четири стъпки. [40] Метилкобаламинът се намира в кръвната плазма, гръбначномозъчната течност и цитозола. Аденозилкобаламинът преобладава в клетъчните тъкани, където се задържа от митохондриите. Ако някакъв дефект не позволява преобразуването на цианокобаламина в метилкобаламин, наличният B_{12} е неизползваем и остава в кръвната плазма, ликвора и цитозола. ↑

ГЛАВА 12

ВРЪЗКАТА МЕЖДУ АУТИЗМА И В₁₂: КОГАТО НИСКОТО НИВО НА В₁₂ ВОДИ ДО МОЗЪЧНИ НАРУШЕНИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Какво трябва да знае всеки родител, педиатър, акушер и здравен работник, който се грижи за деца.

През годините сме чували много истории на хора, чийто живот е бил променен завинаги от неоткрития дефицит на В₁₂, но най-много ни разстройват случаите на бебета и деца. Заради закъснялата диагноза много от тях ще прекарат целия си живот осакатени, психически и физически, от тази опустошителна — а напълно предотвратима — болест.

В усилието си да повишим информираността относно този страшен проблем, неотдавна изготвихме кратък наръчник, в който подробно са изложени признаците, симптомите и последствията от педиатричния кобаламинов дефицит. Сега ви го предлагаме като глава от тази книга с надеждата да спасим живота на много деца в риск и да спестим трагедията и банкрута на техните семейства.

Убедени сме, че мозъчното увреждане вследствие дефицит на В₁₂ е една от тихите епидемии на ХХ век, заслужаваща сериозно изследване и внимание. Важно е лекарите, занимаващи се с деца със забавено развитие, никога да не забравят връзката между В₁₂ и аутизма, за която ще поговорим сега.

За непрофесионалните читатели част от информацията в тази глава може би ще прозвучи твърде техническа. Надяваме се обаче родителите да я прочетат и споделят с лекарите на децата си.

ПРОБЛЕМЪТ:

Кобаламиновият дефицит (дефицитът на витамин B_{12}) е лесно лечимо заболяване, често оставащо недиагностицирано при бебетата и малките деца и повишаващо по този начин значително риска от трайно мозъчно увреждане. Ясно документирано е, че недостигът на B_{12} води до забавяне на развитието, хипотония, изоставане във физическото развитие, понижен коефициент на интелигентност и умствено изоставане. Децата с този дефицит имат проблеми с речта, езика и общуването, както и с фината и грубата моторика. Магнитнорезонансната томография показва мозъчна атрофия и структурни нарушения, които често след терапия с B_{12} се коригират. Ако обаче диагнозата се постави късно, в много случаи дори след терапия остава трайно увреждане на интелектуалните функции, а когнитивното и езиковото развитие често са сериозно забавени.

Признаците и симптомите на недоимъка на B_{12} в детска възраст често напомнят тези на разстройствата от аутистичния спектър. Макар медицинската литература да изобилства от случаи на забавяне в развитието и умствено изоставане вследствие дефицит на B_{12} , не е известно колко деца, диагностицирани с разстройство от аутистичния спектър, всъщност страдат от неустановен кобаламинов дефицит. Наложително е здравните специалисти да назначават скрининг на всички рискови и симптоматични деца, за да се предотвратят погрешните диагнози, трайните мозъчни увреждания и доживотната инвалидност.

Мозъчното увреждане вследствие на дефицит на B_{12}
е една от неразпознатите епидемии на XXI век.

Разполагаме с ограничена информация за честотата на дефицита при по-големи деца в САЩ. Проучване на 3766 деца на възраст от 4 до 19 години (използващо данни от втората фаза на NHANES III 1991–1994 г.) установява, че 1 на 200 деца е със серумен B_{12} под 200 $\mu\text{g/ml}$. Това ясно показва, че дефицитът се среща по-често, отколкото се

смяташе. [1] Тревожно е, че честотата на случаите в кърмаческа и ранна детска възраст не е нито проучена, нито документирана, защото това е решаващият период за растежа и развитието на мозъка.

ВЪЗНИКВАНЕ И РАЗВИТИЕ НА КОБАЛАМИНОВИЯ ДЕФИЦИТ ПРИ БЕБЕТА И МАЛКИ ДЕЦА

При възрастните симптомите на дефицит на V_{12} често се разбиват бавно в течение на месеци или години. Ако в началото организмът разполага с достатъчно запаси, може да минат две до шест години до появата на дефицит. Нормалният запас от V_{12} в черния дроб на възрастен индивид е приблизително 2500 μg . Собственият запас при новородените на майки с V_{12} в норма е едва 25 μg , което се *смята* за *достатъчно* да покрие всички метаболитни нужди през първата година от живота им. Бебетата на кърмещи майки с дефицит обаче, независимо от причината — хранителни предпочитания (напр. вегетарианство), болестни състояния (напр. пернициозна анемия, синдром на скъсеното черво, цьолиакия) или хирургични интервенции (като поставяне на байпас на стомаха или частична резекция на илеума), могат да са със значително по-ниски запаси от V_{12} и да развият дефицит още през първите месеци след раждането. Възможно е субоптимални нива да се наблюдават и при бебета, родени от майки с дефицит, въпреки че са хранени с адаптирано мляко, тъй като количеството на V_{12} във формулата не достига за коригиране на дефицита.

В сравнение с възрастните, бебетата с кобаламинов дефицит обикновено развиват симптоми доста по-бързо. Много деца страдат от дефицит още преди раждането поради неустановен дефицит на майката или вроден дефект на метаболизма. Този недостиг се влошава още повече, ако бебето се кърми от майка с недиагностициран дефицит на V_{12} .

Симптомите на дефицит на V_{12} при бебетата и малките деца често се тълкуват погрешно. Раздразнителността или стомашните симптоми например лесно могат да бъдат взети за колики или гастроентерит. Апатичното, пасивно бебе минава за „лесно“ и „послушно“. Други симптоми на дефицит на V_{12} в кърмаческа възраст са недостатъчен растеж на главата, слабо наддаване на тегло, често

повръщане, сънливост, проблеми с преглъщането, констипация и тремори. С времето дефицитът води до изоставане във физическото развитие и при липса на навременно лечение може да причини кома или смърт. Бебетата са по-уязвими в сравнение с възрастните и към трайни мозъчни увреждания, защото централната им нервна система все още се развива.

Децата с дефицит на V_{12} изостават в развитието на речта, езика и социалното общуване.

Ако дефицитът на V_{12} остане неоткрит в бебешка възраст, но в първите години от живота на детето започне терапия, тя може да доведе до бързо подобрене, но отделни части от мозъка да останат увредени и вследствие на което да останат затруднения с фината моторика, по-нисък коефициент на интелигентност, речеви и езикови дефицити, забавяне в развитието и поведенчески проблеми. „Дефицитът на V_{12} в кърмаческа възраст може да причини трайно неврологично увреждане, дори суплементацията да доведе до бързо коригиране на мозъчната атрофия и ЕЕГ абнормностите“ (*Arch Dis Child* Aug. 1997, 77:133-139). Степента на възстановяване и нивото на функциониране след терапията зависят от възрастта, в която се е появил дефицитът на V_{12} от тежестта и продължителността му, както и от възрастта, в която е започнато лечение.

НЯКОЛКО СЛУЧАЯ НА КОБАЛАМИНОВ ДЕФИЦИТ В МЕДИЦИНСКАТА ЛИТЕРАТУРА ПРИ БЕБЕТА И ДЕЦА

Момче на 15 месеца е диагностицирано с дефицит на V_{12} . Развива се нормално до 8 месечна възраст. Родителите съобщават за раздразнителност и апатичност, лошо хранене и сънливост преди постъпването му в спешно отделение. Установени са изразена хипотония, хепатомегалия, лека анемия и макроцитоза. Психометричното изследване на 5 годишна възраст показва гранични интелектуални способности.

Graham, S.M., et al. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants (*J Pediatr.* Nov. 1992, 121:710-4).

* * *

Момче на 8 месеца — поставена му е диагноза дефицит на B₁₂. ЕЕГ показва дифузна активност на бавните вълни. Не фокусира очи, не следи с поглед, показва преувеличена стресова реакция. Обиколката на главата и теглото му са под третия перцентил. Реакцията му към терапията с B₁₂ е — обиколката на главата нараства до 90-ия перцентил, изчезват хореоатетозните движения и се подобрява развитието му. На 2,5 години има изоставане в речта, а на 5 — умерено до гранично забавяне в интелектуалното развитие.

Graham, S.M., et al. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants (*J Pediatr.* Nov. 1992, 121:710-4).

* * *

Момче на 15 месеца е диагностицирано с дефицит на B₁₂ (изоставане във физическото развитие, хипотония, забавено умствено развитие). Компютърната томография на мозъка показва разширени субарахноидални пространства, говорещи за мозъчна атрофия. Контролният преглед на 21-ия месец показва устойчиво подобрене — детето върви за ръка и казва десетина думи.

Graham, S.M., et al. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants (*J Pediatr.* Nov. 1992, 121:710-4).

* * *

Момиче на 9 месеца показва изоставане в развитието, слабост, анорексия, тремор и миоклонични потрепвания на крайниците. Има абнормни данни от ЕЕГ и компютърната томография на мозъка разкрива изразено разширение на церебралните вентрикули и мозъчна атрофия.

Avinoam, R., et al. Cobalamin deficiency in a breast-fed infant of a vegetarian mother (*IMAJ* 2003, 5:534-536).

* * *

При момче на 14 месеца магнитнорезонансната томография показва тежка фронтална и фронтопариетална краниална атрофия вследствие дефицит на B_{12} . След 6-седмично лечение се наблюдава нормална ЕЕГ, а на краниалната МРТ след 10 седмици се установява пълно изчезване на всички структурни аномалии. „Когнитивното и езиковото развитие на 2 годишна възраст остава значително забавено“.

Von Schenck, U., et al. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B_{12} deficiency in infancy (*Arch Dis Child* 1997, 77:137-139).

* * *

Момче на 30 месеца е със забавено физическо и умствено развитие. На 9 месечна възраст родителите и лекарят му са обезпокоени от растежа и развитието му. Проявява абнормни движения с езика. На 11 месеца са документирани слаби моторни и говорни умения. На 30 месеца детето е диагностицирано и започва лечение. Наваксва с моторните умения и завършва назначената физиотерапия, но се нуждае от непрекъснатата говорна и трудотерапия. На 36 месеца (6 месеца след началото на лечението с B_{12}) все още се забелязва изоставане в речта и фината моторика.

Muhammad, R., et al. Neurologic impairment in children associated with maternal dietary deficiency of cobalamin. Georgia, 2001 (*MMWR Weekly* Jan. 31, 2003; 52(04):61-64).

* * *

Момиче на 9 години и две момчета на 8 и 6 години са диагностицирани с дефицит на V_{12} и всички са лекувани преди 15 месечна възраст. И трите деца показват коефициент на интелигентност около 70. Учените смятат, че първите двама пациенти са избегнали сериозните ефекти на забавяне в развитието и умствено изоставане благодарение на спорадични дози от 1 mg V_{12} , прилагани в началните етапи на лечението заради подозирана цьолиакия и тест на Шилинг. „Въпреки това фактът, че коефициентите им на интелигентност са на долната граница на нормата (около 70), показва, че в даден момент може би е настъпило леко церебрално увреждане.“

McNicholl, B., Egan, B. Congenital pernicious anemia: effects on growth, brain, and absorption of V_{12} (*Pediatrics* vol. 42, №1, July 1968).

* * *

Момче на 8 месеца става раздразнително и апатично между 3-тия и 6-ия месец, спира да се усмихва и общува. На 6 месеца има безизразен, празен поглед, слаб контрол на главата, не прави опити да играе с ръце и крака. Извършва неволни дъвкателни движения с уста и въртеливи движения с ръце. Компютърната томография на мозъка, направена на 8 месеца, показва изразена церебрална атрофия и умерено уголемяване на вентрикулите. На ЕЕГ се установяват увеличение на бавните вълни. Поставена е диагноза дефицит на V_{12} и е назначена терапия. През следващите месеци се наблюдава устойчиво подобрене. На 10 месеца детето сяда, общува, бърбори и хваща играчки. На 12 месеца пълзи, а на 14 се надига и ходи, като се държи за мебелите. На 17 месеца ЕЕГ е без отклонения, но момчето все още не ходи самостоятелно. Според неврологичния преглед и психометричното изследване развитието му е като на дете на 11 месеца.

Wighton, M.C., et al. Brain Damage in infancy and dietary vitamin V_{12} deficiency. (*Med. J. Aust.* 1979, 2:1-3).

Когато кърмещата майка с кобаламинов дефицит премине към адаптирано мляко или твърда храна, детето може да започне да си набавя известни количества от витамин, но те няма да са достатъчни за коригиране на съществуващия вече дефицит. Минималното съдържание на B_{12} в адаптираните млека и твърдите храни ще предпазят детето от изоставане в развитието или смърт, но няма да могат да възстановят запасите, необходими за така важния растеж и развитие на мозъка.

ДОКАЗАТЕЛСТВА ЗА ВРЪЗКАТА МЕЖДУ КОБАЛАМИНОВИЯ ДЕФИЦИТ И АУТИЗМА

Понастоящем аутизмът достига епидемични размери. През 2007 г. Центровете за контрол и превенция на болестите съобщават, че „Десетилетия наред най-добрите оценки за честотата на аутизма бяха от 4 до 5 случая на 10 000 деца. По-новите проучвания в много страни, използващи съвременни диагностични критерии и различни методики, показват честота на разстройствата от аутистичния спектър между 1 на 500 до 1 на 166 деца“. През 2007 г. Рик Роленс, съосновател на U.S. Davies M.I.N.D. Institute, казва: „Преди двадесет години в системата на Калифорния имаше 2273 души с аутизъм. Днес те са 32 809“. През 2010 г. се смята, че децата аутисти са 1 на 110.

ПРИМЕРИ ЗА КОБАЛАМИНОВ ДЕФИЦИТ И АУТИСТИЧНИ СИМПТОМИ

През 1997 г. в спешното отделение беше докарано 14 месечно момченце в кома. Установен бе тежък дефицит на B_{12} със значителна мозъчна атрофия, визуализирана на МРТ. Момчето дойде в съзнание часове след началото на терапията, а на третия ден от инжекциите с B_{12} вече можеше да ходи, да се храни, да пие и беше изписано. МРТ на мозъка 10 седмици по-късно показа, че всички структурни мозъчни абнормности са изчезнали, но пациентът продължаваше да показва неврологични увреждания. На двегодишна възраст все още се наблюдаваше психомоторно изоставане, възбудимост и слаба концентрация. Не изговаряше никакви думи.

Von Schenck, U., et al. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B_{12} deficiency in infancy (*Arch Dis Child* 1997, 77:137-

139).

* * *

Неотдавна се свързах с майките на две деца, чиито случаи ми бяха представени. Към момента на разговора бяха изминали съответно 5 и 12 години от терапията. Дефицитът и при двете е установен твърде късно, за да се коригират всички симптоми. Въпреки че в медицинските и училищните досиета на двете деца е записано „нисък коефициент на интелигентност“ и „забавено развитие“ вследствие хроничен дефицит на B_{12} , майките описваха поведението им като поразително сходно с класическите симптоми на аутизъм (фиксиране върху въртящи се обекти, обсебяване от определени предмети, ходене на пръсти, астериксис, социални/поведенчески проблеми, повтарящо се и ритуално истинно поведение). Освен това, когато децата са тествани от лицензирани специалисти, които не са знаели за дефицита им на B_{12} , се оказва, че и двете отговарят на критериите за обучение в специализирани класове и са определени като аутисти.

Налице са сериозни доказателства за ролята на кобаламиновия дефицит в епидемията разстройства от аутистичния спектър. Ето част от тях:

- Признаците и симптомите при дефицит на B_{12} силно наподобяват тези на аутизма. Дефицитът на B_{12} при децата води до забавяне в развитието, проблеми с фината и грубата моторика и понисък коефициент на интелигентност, което се наблюдава и при децата с аутизъм. Както децата с аутизъм, така и тези с дефицит на B_{12} имат затруднения с говора и езика. Дефицитът на B_{12} може да доведе също до незаинтересованост към външния свят и затваряне в себе си.

- Много лекари споделят, че инжекциите с B_{12} облекчават аутистичните симптоми при значителна част от пациентите. Един от тези специалисти, д-р Джеймс Нюбрандър, съобщава, че 94% от пациентите му аутисти се подобряват след прием на метилкобаламин

(форма на V_{12}). Такова подобрене се установява и при деца, лекувани с инжекции с хидроксикобаламин.

Налице са сериозни доказателства за ролята на дефицита на V_{12} в епидемичното разрастване на разстройствата от аутистичния спектър.

- Тъй като лекарите често назначават терапия с V_{12} на деца с аутизъм без достатъчно предварителни изследвания, все още нямаме точна статистика за броя на пациентите с реален дефицит на V_{12} . Пилотно проучване обаче установява повишена метилмалонова киселина (ММК) в урината при 19% от група деца с аутизъм. Лично сме изследвали осем деца с аутистични симптоми (роднини, приятели, приятели на приятели) и седем от тях имаха повишена ММК в урината — доказателство за дефицит на V_{12} . От седемте деца пет бяха лекувани с V_{12} и всички показаха подобрене (в различна степен в зависимост от тежестта на дефицита и възрастта при поставянето на диагнозата).

- Много деца аутисти се подобряват след преминаване към безглутенова диета. Добре известно е, че деца с глутенова непоносимост, или цьолиакия, имат под оптимални нива или дори откровен дефицит на V_{12} , както и че с възстановяването на лигавицата на тънкото черво се възстановява и усвояването на V_{12} . Следователно, подобренето при децата с аутизъм от безглутеновата диета може да е резултат от подобреното усвояване на V_{12} .

НАГРУПВАЩИ СЕ РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ПЕДИАТРИЧЕН ДЕФИЦИТ НА V_{12}

Повечето случаи на кобаламинов дефицит при бебета и деца са следствие от дефицит при майката по време на бременността и/или кърменето. Жените в детеродна възраст са изложени на много рискови фактори за дефицит на V_{12} , които при това се увеличават:

- Повишава се броят на жените, спазващи вегански, вегетариански или друг хранителен режим (суровоядство, макробиотична диета, нискокалорийна диета и др.), които драстично

намаляват приема на витамин В₁₂. Много от тези жени консумират храни като темпех и спинулина поради твърденията, че са богати на В₁₂, но те всъщност съдържат негови аналози, възпрепятстващи усвояването на истинския витамин. Дори жени, отказали се от бедните на В₁₂ хранителни навици и върнали се към диета, подsigуряваща по-голямо количество В₁₂, могат да останат с дефицит години наред, ако приемът е недостатъчен, за да възстанови намалелите им запаси.

- Много жени в детеродна възраст страдат от недиагностициран дефицит на В₁₂ вследствие на проблем с усвояването (автоимунна пернициозна анемия, цъолиакия, болест на Крон, *H. pylori*, бактериален свръхрастеж в тънкото черво, стомашно-чревна операция, стомашен байпас за намаляване на теглото и др.).

- Все повече млади жени приемат метформин, инхибитори на протонната помпа, H-2 блокери или големи количества антиациди. Всички тези медикаменти затрудняват усвояването на В₁₂.

- Днес кърмят повече жени, отколкото преди 30 години. Макар това да е здравословна тенденция, кърмените деца са в по-голям риск от дефицит на В₁₂, отколкото хранените с адаптирано мляко. Причината е, че жените не преминават скрининг за дефицит на В₁₂ нито по време на бременността, нито след раждането и в периода на лактация.

- Повишен риск от дефицит на В₁₂ има и при жените, които забременяват скоро след предишно раждане.

- Ваксините, съдържащи като консервант живак (включително Rho-GAM, против тетанус и дифтерия, манту и противогрипни ваксини), се свързват с витамин В₁₂, с което намаляват запасите му в женския организъм.

- Въглеродородите от замърсяването в околната среда могат да понижат нивата на В₁₂, също както и тютюнопушенето, заради цианида, който се свързва с кобаламина и намалява запасите в организма.

- Днес жените приемат високи дози фолиева киселина преди и по време на бременността и кърменето, фолиевата киселина маскира признаците на анемия и макроцитоза, които макар и да не са задължителни при дефицит на В₁₂, ако се проявят, могат да насочат

лекаря към същината на проблема. Освен това през 1998 г. федералната агенция по храните и лекарствата започна обогатяване на всички зърнени храни с фолиева киселина, за да намали честотата на вродените дефекти, а това също може да маскира дефицита на B_{12} .

- Анорексията и булимията, срещащи се все по-често сред жените, също могат да доведат до дефицит на B_{12} . Жените, които се възстановяват от хранителни разстройства, могат да останат с дефицит в продължение на месеци и даже години след това.

- Излагането на жени в детеродна възраст на диазотен оксид (райски газ) допринася за намаляването на запасите им от B_{12} и може да доведе до недостиг. Диазотният оксид, който деактивира B_{12} , се използва рутинно при спешни цезарови сечения. Някои жени пък го използват като наркотик (сравнително ново явление) и така увеличават риска си от кобаламинов дефицит.

Много здравни специалисти погрешно смятат, че пренаталните витамини, предписвани на бременните жени, значително намаляват опасността от дефицит на B_{12} , но те не съдържат достатъчни количества витамин B_{12} , за да коригират евентуален проблем.

СЪВРЕМЕННИ НЕДОСТАТЪЦИ В ДИАГНОСТИЦИРАНЕТО НА ПЕДИАТРИЧНИЯ ДЕФИЦИТ НА B_{12}

В продължение на повече от век медицинската литература ясно очертава ефектите на кобаламиновия дефицит върху мозъка и нервната система: церебрална атрофия, демиелинизация, дегенерация на невроните на мозъчната кора, намалено производство на невротрансмитери и др. Дефицитът на B_{12} води до различни невропсихични проявления като депресия, апатия, параноя, халюцинации, психоза, самонараняване, парестезия, проблеми с баланса и походката, тремор, невропатия, нарушения на зрението, вкуса, обонянието и слуха, световъртеж и вертиго.

За съжаление, обичайната диагностична практика е изследване за дефицит на B_{12} само при наличието на анемия и макроцитоза. Те обаче могат да не се установят дори при хора с напреднал дефицит. Това важи с особена сила днес, когато храните са силно обогатени с фолиева киселина, маскираща хематологичните ефекти от дефицита на B_{12} . Нещо повече, много жени страдат от железен дефицит, който,

също като таласемията и сърповидно-клетъчната анемия, може да маскира дефицита на V_{12} .

Забележка: някои от децата, описани в медицинските журнали, са с макроцитоза, което е известен признак за дефицит на V_{12} , но в началото лекарите им все пак не са го установили. Неглижирайки изследванията и лечението, те са допуснали дефицитът да се влоши до настъпването на тежки неврологични признаци и симптоми, както и мозъчна атрофия, доказана с компютърна или магнитнорезонансна томография.

Не е известна честотата на случаите на дефицит на V_{12} сред децата под четиригодишна възраст. Не съществуват и стандарти за скрининг и диагностициране на дефицита при бременните и кърмачките. ММК в урината — неинвазивно изследване, подпомагащо установяването на недостига на V_{12} при бебета и деца, рядко се прилага. Пълната кръвна картина, в която се търси анемия и макроцитоза, е неуместен и късен скринингов инструмент. Съвременната долна граница за серумен V_{12} за всички възрастови групи е прекалено ниска и е наложително да се промени. Това е особено значим проблем при бебетата и малките деца във важния период на растеж и развитие на мозъка. Ето защо в изследването на бебета и малки деца трябва да се включва и ММК в урината. Така са открити много случаи на дефицит, при които серумният V_{12} е бил в „норма“.

V_{12} и ММК в УРИНАТА ПРИ ПЕДИАТРИЧНИ ПАЦИЕНТИ: НЯКОИ НАХОДКИ

При деца е уместно да се направи изследване на метилмалонова киселина (ММК) в урината. В таблица 1 ще видите резултатите за серумния V_{12} и ММК в урината на 9 деца, диагностицирани с различни степени на забавено развитие.

Таблица 1. ММК в урината и серумен V_{12} при деца.

Случай	Възраст	Пол	V_{12} >200 pg/ml	ММК в урина <3,8 $\mu\text{mol/l}$	ММК в серум <0,4 $\mu\text{mol/l}$	Hcy <14 $\mu\text{mol/l}$

1	25 м.	м	130	28,9		89,2
2	10 м.	м	257	26,4	8,0	
3	3 г.	м	643	4,1		9
4	3 г.	ж	1894	5,5		
5	3 г.	м	505	12,1	0,8	10
6	4 г.	м	608	4,2		10,3
7	10 м.	м	209	16,4	1,70	7,3
8	14 м.	ж	64	+4 сигнификантно повишение	12,6	46,2
9	10 г.	м	997	4,4		

Всички деца показват повишена ММК в урината, но само две — ниски нива на V_{12} . Две деца са с резултати за V_{12} в сивата зона. Иначе казано, пет деца са щели да останат без терапия заради висок серумен V_{12} , дори над сивата зона. Всички деца са със симптоми, поради което са назначени изследванията.

И деветте деца са се повлияли от терапията с V_{12} , макар и в различна степен. Две деца (1 и 8) страдат от тежки мозъчни увреждания поради късното откриване на недоимъка на V_{12} .

И при двете е доказан недостиг вследствие на кобаламинов дефицит при майката, а не поради вроден дефект на метаболизма.

И двете майки посещават консултация за бременни, приемат витамини и кърмят. Едната е лакто-ово-вегетарианка, другата не е вегетарианка.

Тази група от деветима пациенти показва, че при подозрение за дефицит на V_{12} при бебета и деца следва да се включи и изследване на ММК в урината. Явлението е по-рядко при възрастните (висок серумен V_{12} или над сивата зона и повишена ММК). Необходими са проучвания за серумния V_{12} , ММК в урината и холотранскобаламина, за да се определи кое изследване или комбинация от изследвания са най-точни и стойностно ефективни за диагностициране на кобаламинов дефицит при деца и възрастни.

Norman Clinical Laboratory, Inc. анализират данните си от изследвания за дефицит на V_{12} чрез ММК в урината на бебета и деца през 2006 и 2007 г. Резултатите показват, че 17 от 30 деца (56%) имат повишена ММК, говореща за дефицит на витамин V_{12} (таблица 2). Децата са изследвани заради проявени симптоми, забавяне в развитието или риск от дефицит на V_{12} . По-долу ще видите данните на 17 деца с кобаламинов дефицит (71% момчета и 29% момичета) и техните резултати за ММК в урината (при норма $<3,8 \mu\text{mol/l}$).

Таблица 2. Положителни резултати за ММК в урината на деца с изоставане в развитието 2006–2007 г.

Случай	Възраст	Пол	ММК в урина	Случай	Възраст	Пол	ММК в урина
1	10 г.	ж	4,4	10	2 г.	м	19,9
2	8 г.	м	4,7	11	2 г.	м	35,7
3	3 м.	м	20	12	5 г.	м	4,6
4	3 г.	м	41	13	10 м.	м	26,4
5	4 г.	м	5,6	14	22 м.	ж	33,3
6	4 г.	м	4,2	15	10 г.	м	4,4
7	4 г.	м	5,1	16	3 г., 10 мес.	м	56,0
8	4 г.	ж	5,3	17	10 г.	ж	8,3
9	9 г.	ж	5,2				

ПОСЛЕДСТВИЯ ОТ КЪСНАТА ДИАГНОЗА

В медицинската литература е описан случаят на момичета с дефицит на V_{12} , при което се наблюдават изоставане в развитието, силно повишена ММК в урината и нисък серумен V_{12} . Диагнозата е поставена на 15 месечна възраст, но магнитнорезонансната томография на този етап показва „глобална церебрална атрофия“. Веднага е назначена инжекционна терапия с хидроксикобаламин. На 28 месечна възраст фината й моторика съответства на 9 месеца, а грубата — на 18. Експресивният й език отговаря на 10 месеца, а

рецептивният — на 12. На 32 месеца отбелязва напредък в развитието, но все още страда от изоставане, особено по отношение на говора и езика.

Muhammad, R., et al. Neurologic impairment in children associated with maternal dietary deficiency of cobalamin. Georgia, 2001, *MMWR Weekly* Jan. 31, 2003, 52(04):61-64.

Изследванията показват, че възрастни със серумни нива на B_{12} под 550–600 pg/ml са с начален дефицит на B_{12} . (Това е документирано чрез съпоставка на серумния B_{12} на пациентите с B_{12} в гръбначномозъчната им течност.) Според д-р Джон Домис серумният B_{12} при бебета и малки деца трябва да е значително над 1000 pg/ml. „Хората и другите бозайници се раждат със серумни нива от около 2000 pg/ml — пише той, — които постепенно намаляват през живота им“. (Domisse, J.V. The Experts Speak Interviews: Psychiatry and vitamin B_{12} deficient. *Clinical Pearls News* March 1998, 51–52). Повечето лекари обаче (включително тези в САЩ, Великобритания и Австралия) обикновено не се замислят за тази диагноза, независимо от възрастта на пациента, освен ако серумният B_{12} не е под 200 pg/ml за САЩ или под 180 pg/ml за Великобритания. В резултат на това педиатричните пациенти с кобаламинов дефицит често остават неоткрити с месеци и години. Когато най-после е поставена диагноза, обикновено е твърде късно за пълно коригиране на настъпилото мозъчно увреждане.

Изследванията в по-късните детски години може да не разкрият толкова драматичен дефицит, както в ранните или при първите прояви на аутизъм или забавено развитие, защото, ако детето започне да приема B_{12} от храни и добавки (например при преминаване от кърма към адаптирано мляко или прием на детски витамини), стойностите му могат да се повишат. Стандартните количества B_{12} в храната и добавките обаче не са достатъчни, за да възстановят запасите на организма, а и често не се осигуряват навреме в критичния период на развитие на мозъка, за да се коригират настъпилите вече увреждания.

АРГУМЕНТИ В ПОЛЗА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО НА РОЛЯТА НА КОБАЛАМИНОВИЯ ДЕФИЦИТ ПРИ
РАЗСТРОЙСТВА ОТ АУТИСТИЧНИЯ СПЕКТЪР

Диагностицирането на дефицит на V_{12} чрез ММК в урината е просто, неинвазивно и относително евтино (около 150 долара). Лечението на дефицита е още по-евтино — по няколко долара месечно. Грижите за човек с аутизъм през целия му живот, от друга страна, възлизат приблизително на 3,2 млн. долара. Очевидно е, че ако значителен процент от случаите с аутизъм включват дефицит на V_{12} , установяването на този проблем и предприемането на стъпки за предотвратяването или лечението му при бебета и деца би довело до огромни финансови икономии за обществото, но най-вече би спасило живота и здравето на много деца.

Ако изследванията покажат, че кобаламиновият дефицит е ключов фактор за разстройствата от аутистичния спектър, то те могат да се редуцират чрез следните мерки:

1. Скрининг на майките и децата на определени интервали от време.

2. Повишаване дозата на V_{12} в пренаталните витамини от 12 на 1000 μg и повишаване на съдържанието на витамина в бебешките млека, като се използва метил- V_{12} . Успоредно с пренаталните витамини следва да се приема V_{12} в много по-високи дози (1000 μg вместо 16 μg), като се използва метил- V_{12} вместо цианокобаламин.

3. Обучаване на медицинските специалисти за ползата от изследването на ММК в урината успоредно със серумния V_{12} , вместо да се разчита само на по-неточни изследвания като пълна кръвна картина. Резултатите от серумния V_{12} щяха да са по-надеждни, ако за долна граница на нормата при възрастни се приемат стойности от 450 pg/ml (вместо сегашните 200 pg/ml за САЩ), а за бебета и деца — до 1000 pg/ml .

4. Образование на клиницистите за ефектите от дефицита на V_{12} при жените и децата.

5. Специално внимание към грижите и скрининга на майки във висок риск, включително веганки и вегетарианки, жени с хранителни разстройства, стомашно-чревни проблеми, автоимунни заболявания и операция за поставяне на стомашен байпас. На скрининг подлежат и жените, претърпели спешно цезарово сечение или медицински и стоматологични процедури, свързани с употребата на диазотен оксид преди или по време на бременността и кърменето.

6. Обучаване на кърмещите майки за значението на V_{12} и проследяване на статуса им.

7. Предупреждаване на майките да не използват прекомерно микровълновата фурна за затопляне на кърма, адаптирано мляко и бебешки храни, тъй като така частично се унищожават V_{12} в млякото и месото (*Agricultural and Food Chemistry*, 1998).

8. Незабавен скрининг за V_{12} на всяко дете, за което лекар или родител изразява безпокойство във връзка с развитието, недостатъчно нарастване на обиколката на главата и незадоволително наддаване на тегло.

9. Избягване на употребата на диазотен оксид при медицински и стоматологични процедури на бебета и деца, а когато това е невъзможно, преди постоперативно приложение на високи дози V_{12} .

10. Избягване употребата на педиатрични имунизации/ваксини, съдържащи живак. Тимерозалът взаимодейства с фолат зависимото метилиране, като инхибира биосинтеза на активната форма на V_{12} (метилкобаламин). Друг вариант е прилагането на високи дози V_{12} преди и след ваксинацията.

Грижите за човек с аутизъм през целия му живот възлизат приблизително на 3,2 млн. долара.

Тези мерки могат да бъдат възприети лесно и за кратък срок от време, при това на минимална цена за здравната система. За сметка на това и финансовите икономии и спасените животи ще са неизмерими.

Разстройствата от аутистичния спектър имат най-различни причини и дефицитът на V_{12} е само едно парченце от пъзела — само че *най-лечимото и предотвратено парченце*. Затова, като се имат предвид размерите на епидемията от аутизъм и опустошителните ѝ социални и финансови аспекти, от жизнено значение е веднага да се захванем с изследването на връзката между аутизма и V_{12} .

ВЪПРОСИ ЗА V_{12} И РАЗСТРОЙСТВОТА ОТ АУТИСТИЧНИЯ СПЕКТЪР — ВСЕ ОЩЕ БЕЗ ОТГОВОР

За да оценим действително връзката между дефицита на V_{12} и аутизма, е необходимо да отговорим на следните въпроси:

1. Колко деца, диагностицирани с разстройства от аутистичния спектър или первазивно разстройство на развитието, страдат от неустановен дефицит на V_{12} ?

2. Възможно ли е хроничните субоптимални нива на V_{12} по време на феталното развитие и/или в кърмаческа възраст да причинят леки мозъчни увреждания, проявяващи се като високо функциониращ аутизъм?

3. Какъв ще е ефектът от универсалния скрининг за V_{12} на деца със забавено развитие за идентифицирането на случаите на обратими симптоми, диагностицирани като „нелечим аутизъм“?

4. Ще доведе ли скринингът за V_{12} на бебета и малки деца, както и на бременните, родилките и кърмещите до значително намаляване на случаите на аутизъм и забавено развитие?

5. Може ли терапията с високи дози метил- V_{12} (1000 μg дневно) преди зачеване, по време на бременност и в периода на лактация да редуцира увеличаващите се случаи на аутизъм?

6. Трябва ли бременните да получават ежемесечни инжекции с V_{12} ? (Много жени, родили през 60-те години на ХХ век, споделят, че акушерите им са прилагали такива преди и по време на бременността.)

7. Трябва ли долната граница за серумния V_{12} при бебета и малки деца да бъде повишена поне до 1000 pg/ml ?

8. Дали някои случаи на церебрална парализа са причинени от неизвестен дефицит на V_{12} , увредил мозъка по време на феталното развитие? Правят ли се изследвания, за да се изключи като първа възможност за заболяването недоимъкът на V_{12} при пациенти с церебрална парализа?

Няма как да намерим отговорите на тези въпроси, докато не ги потърсим. В момента повечето медици не са запознати с невропсихиатричните проявления на кобаламиновия дефицит и ролята му за нарушенията на развитието (и най-вече аутизма). Малцината лекари, които ги познават, обикновено назначават високи дози

кобаламин на децата с аутизъм, без предварително да изследват статуса им на V_{12} . Въпреки добрите им намерения, поради това ние не разполагаме с важна информация за ролята на V_{12} при аутизма. Същото важи за родителите, които самоволно лекуват децата си с V_{12} , без преди това да са ги изследвали.

Поради пренебрежението на медицинската общност към проблема с дефицита на V_{12} , или в най-добрия случай, произволното назначаване на терапия без предварителни изследвания, хиляди деца с дефицит остават недиагностицирани, погрешно диагностицирани или неправилно лекувани. Наложително е да започнем да проучваме, документираме и да докладваме реалните случаи и честота на кобаламинов дефицит при децата (особено когато са налице симптоми на аутизъм и забавено развитие) и жените в детеродна възраст, за да можем да определим величината на проблема и да предприемем необходимите стъпки за решаването му. Много важно е също така да преразгледаме съществуващите стандарти, за да отразим решаващата роля на V_{12} за психичното и физическото здраве на децата и техните майки.

ФАКТИ ЗА ДЕФИЦИТА НА V_{12} ПРИ ДЕЦАТА

1. Недостигът на V_{12} по време на бременността се свързва с негативни последствия, включително дефекти на невралната тръба, преждевременно раждане, вътреутробно изоставане в развитието и повтарящи се спонтанни аборти.

2. Най-често срещаната причина за дефицит на V_{12} при малки деца е хранителен дефицит при майката. Първите проявления обикновено се наблюдават при кърмачетата между 4 и 8 месечна възраст.

3. Витамин V_{12} е необходим за нормалния растеж и развитие на бебетата и децата.

4. Документирани са церебрални и гръбначномозъчни лезии вследствие дефицит на V_{12} .

5. Ако не се лекуват, дефицитът на V_{12} може да причини неврологични увреждания. За предотвратяването им от решаващо

значение е ранната диагноза. Бебетата са по-уязвими към трайни увреждания.

6. Дефицитът на V_{12} при бебетата и децата води до по-нисък коефициент на интелигентност.

7. Дефицитът на V_{12} може да причини умствено изоставане.

8. Дефицитът на V_{12} може бързо да доведе до изоставане във физическото развитие, а при липса на своевременно лечение — до кома и смърт.

9. Високите дози фолиева киселина (предписвани на всички бременни жени) маскират обичайните признаци на дефицит на V_{12} в кръвната картина (анемия и/или макроцитоза).

10. Много жени в детеродна възраст са с недиагностицирана цъолиакция, автоимунна пернициозна анемия или дефицит на V_{12} вследствие на други причини (предимно диетични). Техните деца са във висок риск от дефицит на V_{12} . Кърменето в този случай увеличава вероятността от мозъчно увреждане.

11. Децата, при които е установен дефицит на V_{12} и е започната терапия, имат по-нисък коефициент на интелигентност, „което показва, че на даден етап може да е настъпило леко мозъчно увреждане: това може да се е случило в края на първите години от живота им, когато са показали регрес или забавяне в моторното развитие, или по време на дългите периоди без V_{12} “ (McNicholl, B., Egan, B. Congenital pernicious anemia: effects on growth, brain, and absorption of V_{12} . *Pediatrics* Vol 42, Nol 1, July 1968:149-156). Според проучване на деца на вегетарианци пониженият коефициент на интелигентност е често срещан при деца с дефицит на V_{12} през ранното им развитие, дори впоследствие да получават достатъчни количества от витамина.

12. Все по-често на бебета и малки деца се назначават инхибитори на протонната помпа поради гастроезофагеален рефлукс (ГЕР). Хроничната употреба на тези медикаменти води до дефицит на V_{12} .

КЛЮЧОВИ МОМЕНТИ ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕТО

Недиагностицираният кобаламинов дефицит при бебетата води до необратими неврологични увреждания. Дефицитът на V_{12} е

прогресивен, свързан с различни увреждания на главния и гръбначния мозък и периферните нерви в зависимост от продължителността на състоянието. Този дефицит е сред малкото потенциално обратими причини за неврологични увреждания *при своевременно установяване и правилно лечение*. Ранната диагноза и терапия могат да предотвратят сериозни последици в дългосрочен план.

Дефицитът на B_{12} е сред малкото потенциално обратими причини за неврологични увреждания *при своевременно установяване и правилно лечение*.

Дефицитът на витамин B_{12} при бебетата и малките деца може да има следните неврологични и хематологични признаци и симптоми:

1. Забавяне в развитието
2. Регрес в развитието
3. Недостатъчна социализация
4. Незадоволителни моторни умения
5. Забавяне в езиковото развитие
6. Проблеми с говора
7. Нисък коефициент на интелигентност
8. Умствено изоставане
9. Раздразнителност
10. Слабост
11. Хипотония
12. Атаксия
13. Апатия
14. Тремор
15. Миоклонус на главата, крайниците и езика
16. Неволени движения
17. Гърчове
18. Анорексия?
19. Изоставане във физическото развитие
20. Незадоволително наддаване на тегло
21. Незадоволителен растеж на главата (микроцефалия)
22. Анемия (не е задължителна)

23. Панцитопения

24. Макроцитоза (не е задължителна; възможно е и да бъде маскирана)

ЧЕСТО СРЕЩАНИ НАХОДКИ:

1. Абнормна компютърна томография на мозъка — церебрална мозъчна атрофия, уголемени вентрикули

2. Абнормна магнитнорезонансна томография на мозъка — церебрална мозъчна атрофия, уголемени вентрикули

3. Абнормна ЕЕГ — генерализирана бавна активност

ЧОВЕШКИТЕ ИЗМЕРЕНИЯ НА СТОЙНОСТТА НА НЕДИАГНОСТИЦИРАНИЯ ПЕДИАТРИЧЕН ДЕФИЦИТ НА В₁₂

Информацията в тази глава очертава медицинските аспекти на придобитите мозъчни увреждания в резултат от кобаламинов дефицит в ранна възраст. За да покажем каква е стойността на този проблем в човешки измерения, ще завършим с историите на две деца, пострадали от недостига на този важен витамин. Едната е с щастлив край. Другата, за съжаление — не.

ИСТОРИЯТА НА ДЖАК

През март 2006 г. ни потърси Кели. Десетмесечният ѝ син Джак имаше окултна спина бифида и спинален дисрафизъм. Назначена му бе операция след седмица в Мичиганския университет. Свекървата на Кели бе попаднала на първото издание на тази книга и беше настояла майката веднага да прочете главата, посветена на децата.

След разговора си с нас Кели реши да изследва Джак за дефицит на В₁₂ поради незадоволителното нарастване на главата му и изоставането в развитието. Тревожеше се и от предстоящата операция и употребата на диазотен оксид. Тя изпрати уринната проба на детето в Norman Clinical Laboratory, Inc., където изследването показва значително повишена ММК (26,4 $\mu\text{mol/l}$). Това накара Кели да се върне при педиатъра и детския гастроентеролог, за да назначат терапия на Джак.

Ръководителят на неврохирургичното отделение отложи операцията, заявявайки, че „дефицитът на В₁₂ може да доведе до

неврологични усложнения“. Въпреки това няколко специалисти отказаха да назначат кобаламинова терапия, защото не било „стандартен протокол“, макар и да признаваха, че не би навредило.

„Казаха ми, че синът ми си е добре и не бива да предприемаме нищо — споделя Кели. — Казаха ми, че изследванията варират и са субективни. Казаха ми, че нивата му са в нормата и че след като няма анемия и мегалобласти, значи няма и дефицит на V_{12} . Казаха ми, че повишената ММК е само индикатор за метаболитно състояние, наречено метилмалонова ацидурия. И всичко това, за съжаление, се оказва абсолютно невярно.“

За щастие, Кели беше въоръжена с информацията от нашата книга. „Не се съмнявам, че без нея синът ми днес щеше да е умствено изостанал, може би щеше да страда от неврологични увреждания и дори артистично поведение.“

Кели продължи да води Джак на различни специалисти, докато един детски гастроентеролог най-после не признал, че детето наистина има дефицит на V_{12} . Благодарение на терапията серумният V_{12} на Джак се повиши, а метилмалоновата киселина в урината му спадна до нормата, с което окончателно се потвърди диагнозата за кобаламинов дефицит.

След проведеното лечение растежът на главата се ускори и обиколката ѝ нарасна от 8-ия до 20 — 25-ия перцентил (където и остава досега). Вече петгодишен, Джак отговаря на всички критерии за физическо и умствено развитие.

Всичко това се случи благодарение на терапията с V_{12} . Джак се бе запътил към микроцефалия, забавено развитие и трайно умствено изоставане — трагедия, предотвратена единствено от решителността на майка му и благата ръка на съдбата, сложила книгата ни в ръцете на свекърва ѝ.

По-долу, в таблица 1, ще намерите резултатите от изследванията на Джак.

ИСТОРИЯТА НА ЛЕНЪН

Ленън, красиво малко момченце, изостава в развитието си на деветмесечна възраст. Главата му спира да расте, не наддава на тегло и ръст.

На единадесет месеца педиатърът му установява анемия и назначава желязо. Месеците минават, но Ленън продължава да показва забавено развитие. Езиковите умения, говорът, социализацията, двигателността и храненето са все извън норма.

Родителите на Ленън, Мелинда и Грег, са крайно разтревожени и редовно водят детето на прегледи. Лекарят обаче ги уверява, че слабостта и изоставането му се дължат на желязо дефицитната анемия. Твърди, че се развива подобно на други негови пациенти и няма повод за притеснение.

Когато момчето навършва петнадесет месеца, приемът на желязо е преустановен, защото според педиатъра анемията е излекувана. На 21-вия месец назначава хранителна добавка, наречена „Juice Plus“. Ленън продължава да изостава в развитието и растежа си. Насочен е към детски невролог, специализирал в проблеми на развитието. Последвали подробен преглед, магнитнорезонансна томография на мозъка и множество кръвни изследвания, включително за единадесет ензимни дефекта. Неврологът заявява, че е „100% сигурна“, че Ленън е с рядка форма на генетично нарушение, наречено мукополизахаридна болест.

Неврологът насочва Ленън към детски ендокринолог, който да „прецени евентуална хипофизна недостатъчност и хранителни проблеми вследствие кърменето от майка вегетарианка“. Прегледът се състоял на 23 месечна възраст, като специалистът не добавил нищо към диагнозата на невролога, а само назначил контролен преглед след шест месеца.

Ленън е вече на 24 месеца, но все повече отслабва. Той е на прага на смъртта, но не от нелечима болест. Мелинда и Грег се доверили на диагнозата за рядко, нелечимо и фатално генетично заболяване. В отчаянието си се консултирали с близък приятел, занимаващ се с медицински научни изследвания, който им казал да съберат всички документи на детето, за да ги прегледа и предаде на най-добрия специалист по мукополизахаридни болести.

Грег взел документите от педиатъра, но още когато Мелинда ги разгледала, забелязала отклонения в кръвните изследвания на Ленън и тежка макроцитоза още отпреди година. Веднага се свързала с детския невролог, за да сподели опасенията си, че детето е с дефицит на В₁₂, и да помоли за незабавни изследвания.

Майката се оказала права. Ленън наистина имал тежък кобаламинов дефицит. Нито един от лекарите до момента не бил заподозрял такова състояние и не го изследвал за дефицит въпреки ясните показания в медицинската документация, аномалиите в кръвните изследвания и факта, че е кърмен от майка лакто-ово-вегетарианка, което значително увеличава риска от този животозастрашаващ проблем.

Резултатите от субективните и физическите прегледи на Ленън били повече от крещящи, но лекарите до един пропуснали елементарната диагноза. Серумният му B_{12} бил 130 pg/ml при норма 211–911 pg/ml, ММК в урината му — 28,9 $\mu\text{mol/l}$ при норма $<2,4$, а хомоцистеинът му — 89,2 $\mu\text{mol/l}$ при норма 5–15 $\mu\text{mol/l}$. По-нататък тя се натъква на още по-тревожен факт — през последните осем месеца синът ѝ е с макроцитна анемия. Освен това показва многобройни признаци и симптоми на дефицит на B_{12} като по учебник, включително незадоволително хранене, леко засукване, недостатъчен растеж, изоставане в развитието, раздразнителност, говорни и езикови затруднения, проблеми в общуването, неправилна походка и атаксия, слаб мускулен тонус (хипотония), макроцитоза, анемия, бледност, повишена ширина на еритроцитното разпределение (RDW) и чести инфекции.

Мелинда повдига въпроса за дефицит на B_{12} при 3 различни случая, защото била чела за проблема в *Семейния медицински наръчник* на Американската медицинска асоциация (American Medical Association, *Family Medical Guide*) още при установяването на желязо дефицитната анемия. Педиатърът обаче не обръща внимание и я уверява, че „никой не получава дефицит на B_{12} . Детето си набавя достатъчно от кърмата“. Когато Ленън е на 21 месеца, педиатърът заявява, че повишеният среден обем на еритроцитите (MCV) е резултат от метаболитното заболяване, а не от дефицит на B_{12} .

Мелинда напълно се доверява на този педиатър, който е ръководител на педиатричното отделение със „специални интереси в педиатричното развитие“. Как е възможно и той, и всички останали специалисти да не забележат явната диагноза? Кели, майката на детето, за което ви разказахме преди малко, бе имала късмета свекърва ѝ да прочете нашата книга. За Мелинда, която не по-малко яростно бе

търсила обяснение на симптомите на детето си, то дошло твърде късно.

Терапията с V_{12} при Ленън започва чак на 26 месечна възраст, когато симптомите са налице повече от година и мозъкът му страдал силно от липсата на V_{12} .

Вече единадесетгодишен, Ленън се бори да компенсира мозъчното увреждане в резултат от късната диагноза. Има силен дух и полага много усилия да навакса говорното, езиковото и когнитивното забавяне. Има затруднения с фината моторика и ходи на многобройни терапии, за да се справя с нещата, които се удават естествено на връстниците му.

За страничния наблюдател, пък и за обучени професионалисти, поведението на Ленън напомня аутистичното. Той обаче няма аутизъм. Страда от придобито мозъчно увреждане вследствие дефицита на V_{12} . Нещо по-лошо — край нас има много деца като него с тихи, опустошителни мозъчни увреждания, отписани като нелечим аутизъм или друго заболяване от лекари, които не са установили едно лесно лечимо нарушение.

Колко специалисти пропускат диагнозата „кобаламинов дефицит“, а след това увеличават трагедията, определяйки симптомите като аутизъм и отрязват пътя към допълнителни изследвания? Колко от десетките хиляди деца, подложени на терапия за аутизъм и други специални образователни потребности, са можели да бъдат диагностицирани по-рано и спасени от доживотна инвалидност? Колко от тях все още могат да се подобрят и дори възстановят, ако получат незабавна терапия?

Не знаем и няма да разберем, докато лекарите не започнат агресивно да диагностицират и лекуват дефицита на V_{12} . Случаят с Ленън е доказателство, че отдавна е време специалистите да спрат да повтарят, че „никой не получава дефицит на V_{12} “. Те трябва да осъзнаят, че изследването и терапията са могъщи инструменти в борбата с аутизма и други проблеми на детското развитие. Ако и вие лекувате деца, моля ви, никога не забравяйте *връзката между аутизма и V_{12}* , защото бързата диагноза може да спаси някое дете и неговото семейство от доживотна трагедия.

ВРОДЕНИ ДЕФЕКТИ В МЕТАБОЛИЗМА И ПРЕНОСА НА V_{12} [1]

Генетични нарушения, водещи до метилмалонова ацидурия и/или хомоцистинурия

1. Cbl-A	повишена ММК	обикновено се повлиява от V_{12}	без мегалобластна анемия
2. Cbl-B	повишена ММК	50% се повлияват от V_{12}	без мегалобластна анемия
3. Cbl-C	повишена ММК	повлиява се от V_{12}	+ мегалобластна анемия
4. Cbl-D	повишена ММК	повлиява се от V_{12}	не е известно наличието на мегалобластна анемия
5. Cbl-E	(дефицит на метионин синтеза редуктаза)	повлиява се от V_{12}	+ мегалобластна анемия
6. Cbl-F	повишена ММК	повлиява се от V_{12}	без мегалобластна анемия
7. Cbl-G	(дефицит на метионин синтеза)	повлиява се от V_{12}	+ мегалобластна анемия
8. Пълен дефицит на ензима метилмалонил CoA мутаза	повишена ММК	не се повлиява от V_{12}	без мегалобластна анемия
9. Частичен дефицит на ензима метилмалонил CoA мутаза	повишена ММК	не се повлиява от V_{12}	без мегалобластна анемия

Хомоцистинурията може да бъде резултат и от:

Дефицит на цистатионин бета — синтеза (CBS)	повишен Hcy	не се повлиява от B ₁₂	без мегалобластна анемия
Дефицит на метилентетраhydrofolат редуктаза (MTHFR)	повишен Hcy	не се повлиява от B ₁₂	без мегалобластна анемия

ВРОДЕНИ ДЕФЕКТИ В МЕТАБОЛИЗМА И ПРЕНОСА НА B₁₂

Лекарите, грижещи се за деца с проблеми в развитието, трябва добре да се запознаят с вродените дефекти на метаболизма на B₁₂, които могат да причинят умствено изоставане или аутистично поведение. Налице са все повече доказателства, че някои деца, обявени за аутисти, страдат от функционален кобаламинов дефицит. Много от тях могат да се излекуват, но само ако диагнозата се постави навреме.

По наше мнение всички деца, при които се установява забавяне в развитието или аутизъм, трябва да бъдат изследвани за вродени дефекти в метаболизма на B₁₂. Известни са 10 различни наследствени дефекта, нарушаващи пътя на B₁₂. Три от тях са свързани с преноса на B₁₂, а седем — с метаболизма му. Някои не се влияят от терапията с B₁₂. Ето защо определянето на дефекта е от решаващо значение за назначаването на правилно лечение.

CBL-A, CBL-B, CBL-F ДЕФИЦИТ НА МЕТИЛМАЛОНИЛ КОЕНЗИМ А МУТАЗА (MUT):

- Дефект в преобразуването на метилмалонил коензим А в сукцинил коензим А.
- Пълен и частичен ензимен дефицит — обикновено се проявява между първата и четвъртата седмица от живота.
- Cbl-A и Cbl-B — обикновено се проявяват между първия и дванадесетия месец от живота.
- Признаци и симптоми — изоставане във физическото развитие, повръщане, дехидратация, метаболитна ацидоза, мускулна хипотония. Възможни са забавяне в интелектуалното развитие, хепатомегалия, хипогликемия, кома.

- 50% от пациентите показват анемия, левкопения, тромбоцитопения.

- Повишена ММК.

- Лечение: ограничаване на хранителните аминокиселини, прекурсори на ММК (метионин, треонин, валин и изолевцин). Пълният и частичният дефицит на ензима метилмалонил СоА мутаза не се повлияват от терапия с В₁₂.

CBL-C, CBL-D:

- Нарушен синтез на сукцинил коензим А и метионин, водещ до повишаване на ММК и хомоцистеин.

- Диференцира се с генетичен комплементарен анализ.

- Cbl-C — смята се, че започва през първите месеци от живота, но са документирани един случай на 4 години и още един на 14 години.

- Признаци и симптоми — изоставане развитието, лошо хранене, летаргия, мегалобластна анемия. При някои се наблюдават тромбоцитопения, както и зрителни нарушения, предизвикани от перимакуларна дегенерация.

- Повишени ММК и хомоцистеин.

- Лечение — хидроксикобаламин 1000 µg дневно, ограничаване на протеините, перорални антибиотици, добавки с бетаин.

CBL-E, CBL-G:

- Нарушено преобразуване на хомоцистеин в метионин, водещо до хомоцистинурия и хомоцистеинемия.

- Пациентите обикновено се разболяват през първите две години от живота си. Забавянето на диагнозата може да доведе до необратими неврологични увреждания и аномалии в развитието.

- Признаци и симптоми — лошо хранене, повръщане, летаргия, забавяне в развитието, мегалобластна анемия, панцитопения, мускулна хипотония, нистагъм, зрителни нарушения, гърчове, церебрална атрофия. Документиран е случай на пациент, който е развил симптоми като възрастен и е диагностициран с множествена склероза.

- Лечение — големи дози витамин В₁₂ (хидроксикобаламин) — 1000 µg дневно.

Транспортният протеин на витамин В₁₂ е транскобаламин II (ТС II), който е необходим, за да могат клетките да приемат и използват кобаламина. Генът, отговорен за този протеин, се намира в хромозома 22. Възможни са липса на ТС II или абнормни ТС II молекули.

- Дефицитът на ТС II е потенциално смъртоносно заболяване. Обикновено се открива през първите 6 до 20 седмици от живота.

- Признаци и симптоми — слабост, диария, изоставане във физическото развитие, панцитопения, мегалобластна анемия, хипогамаглобулинемия, язви на лигавиците. Възможно е от самото начало да се наблюдават неврологични проблеми или да се появят по-късно. При закъсняла диагноза неврологичните аномалии могат да останат трайни и инвалидизиращи.

- Нивата на серумния В₁₂ често са в норма, защото по-голямата част от витамина В₁₂ в плазмата е свързана с ТС I или ТС III. Понякога се откриват ниски нива на В₁₂ при пациенти с други нарушения на В₁₂-свързващите протеини и в свойствата на ТС II. В някои случаи се установява повишаване на ММК или хомоцистеина.

- Диагнозата се поставя хроматографски или с радиоимунологичен анализ, показващ липса на ТС II.

- Лечение — големи дози хидроксикобаламин инжекционно (1000 µg три пъти седмично). Едно дете е лекувано перорално с дози от 2000 µg дневно.

- Някои пациенти имат функционални абнормности в молекулите на ТС II. Налице е, вероятно, дефектен протеин, неспособен да се свързва с В₁₂. При други пациенти има свързване на В₁₂, но невъзможност да бъде доставен до клетките.

- Бетайнът е донор от метиловата група, участващ в нормалния метаболитен цикъл на метионина и използван за лечение на пациенти с вродени дефекти на метиониновия метаблизъм, тъй като понижава нивата на плазмения хомоцистеин при хомоцистинурия.

Бетайнът се използва за лечение на хомоцистинурия, като се включва в управлението на дефицита на цистатионин бета — синтеза (CBS), дефицит на 5–10 метилентетрахидрофолат редуктаза (MTHFR) и определени дефекти на метаболизма на кобаламиновия кофактор.

Бетаинът коригира повишения плазмен хомоцистеин, но не и съответното генетично нарушение, което го е предизвикало. Ранното установяване на хомоцистинурията в кърмаческа възраст и започването на терапия с бетаин са важни за подобряването на дългосрочните прогнози за пациента. Бетаинът може да повиши плазмените концентрации на метионина и S-аденозилметионина (SAM) при пациенти с вторична хомоцистинурия вследствие дефицит на MTHFR или кобаламинов дефект.

ГЛАВА 12 — ДОПЪЛНИТЕЛНА ЛИТЕРАТУРА

- Rasmussen, S.A., Femhoff, P.M., Scanlon, K.S. Vitamin B₁₂ deficiency in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics* 2001, Vol. 138(1):10-17.
- Casella, E.B., et al. Vitamin B₁₂ deficiency in infancy as a cause of developmental regression. *Brain and Development* 2005, Vol. 27(8):592-594.
- Erol, I., Alehan, F., Gumus, A. West syndrome in an infant with vitamin B₁₂ deficiency in the absence of macrocytic anaemia. *Dev Med Child Neurol* Oct., 2007, 49(10):774-6.
- Lucke, T., et al. Maternal vitamin B₁₂ deficiency: cause for neurological symptoms in infancy. *A Geburtshilfe Neonatol* Aug., 2007, 211(4):157-61 (статията е на немски език, резюмето — на английски).
- Monagle, P.T., Tauro, G.P. Infantile megaloblastosis secondary to maternal vitamin B₁₂ deficiency. *Clin Lab Hematol* April 1997, Vol. 19(3):23-25.
- Grattan-Smith, P.J., et al. The neurological syndrome of infantile cobalamin deficiency: developmental regression and involuntary movements. *Mov Disord* 1997, 12:39-46.
- von Schenck, U., et al. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B₁₂ deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997, 77:137-139.
- Avci, Z., et al. Involuntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency. *Pediatrics* Sep. 1, 2003, 112(3):684-686.

- Wagnon, J., et al. Breastfeeding and vegan diet. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* Oct., 2005, 34(6):610-2.
- Mathey, C., et al. Failure to thrive and psychomotor regression revealing vitamin B₁₂ deficiency in 3 infants. *Arch Pediatr* May 2007, 14(5):467-471.
- Benbir, G., et al. Seizures during treatment of vitamin B₁₂ deficiency. *Seizure* Jan., 2007, 16(1):69-73.
- Katar, S., et al. Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B₁₂ deficiency and psychomotor retardation *J Pediatr Hematol Oncol* Sep., 2006, 28(9):559-62.
- Baatenburg de Jong, et al. Developmental delay in breastfed children due to inadequate diet of the mother. *Ned Tijdschr Geneesk* Mar. 4, 2006, 150(9):465-9 (на холандски език).
- Korenke, G.C., et al. Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anaemia: case report and review of the literature. *European Journal of Pediatrics* Apr., 2004, 163(4-5):196-201.
- Smolka, V., et al. Metabolic complications and neurologic manifestations of vitamin B₁₂ deficiency in children of vegetarian mothers. *Cas Lek Cesk* Nov. 22, 2001, 140(23):732-5 (на чешки език).
- Graham, S.M., et al. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants. *J Pediatr* Nov. 1992, Number 5, Pan 1, 710-14.
- Ramakrishna, T. Vitamins and brain development. *Physiol Res* 1999, 48(3):175-87.
- Wighton, M.C., et al. Brain damage in infancy and dietary vitamin B₁₂ deficiency. *Med J Aust* 1979, 2:1-3.
- Murphy, M.M., et al. Longitudinal study of the effect of pregnancy on maternal and fetal cobalamin status in healthy women and their offsprings *Nutr* 2007, 137:1863-1867.
- Suarez. L., et al. Maternal serum B₁₂ levels and risk for neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Ann Epidemiol* 2003, 13:81-8.
- Specker, B.L., Miller, D., Norman. E.J., Hayes, K.C. Increased urinary methylmalonic acid excretion in breast-fed infants of vegetarian mothers and identification of an acceptable dietary source of vitamin B₁₂. *Am J Clin Nutr* 1988, 47:89-92.

- Rasmussen, S.A., et al. Vitamin B₁₂ deficiency in children and adolescents. *Pediatr* 2001, 138:10-17.
- Jadhav, M., et al. Vitamin B₁₂ deficiency in Indian infants: a clinical syndrome. *Lancet* 1962, 2:903-7.
- Garewal, G., et al. Infantile tremor syndrome: a vitamin B₁₂ deficiency syndrome in infants. *Trop Pediatr* 1988, 34:178-8.
- Higginbottom. M.C, et al. A syndrome of methylmalonic aciduria, homocystinuria, megaloblastic anemia and neurologic abnormalities in a vitamin B₁₂ deficient breast-fed infant of a strict vegetarian. *N Engl J Med* 1978, 299:317-23.
- Allen, L.H., et al. Cognitive and neuromotor performance of Guatemalan schoolers with deficient, marginal, and normal plasma vitamin B₁₂. *EASEB J* 1999, 13-A544.
- Bjorke Mosen, A.L., Ueland PM. Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *Am.J Clinical Nutrition* July 1, 2003, 78(1):7-21.
- Mosen, A.L., et al. Determinants of cobalamin status in newborns. *Pediatrics* 2001, 108(3):624-30.
- Rosenblatt, D.S., Whitehead, V. M. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary-disorders in children. *Semin Hematol* 1999, 36:19-34.
- Casterline, J.E., Allen, L.H., Ruel, M.T. Vitamin B₁₂ deficiency is very prevalent in lactating Guatemalan women and their infants at three month postpartum. *J Nutr* 1997, 127:1966-72.
- Shinwell, E.D., Gorodishcr, R. Totally vegetarian diets and infant nutrition. *Pediatrics* 1982, 70:582-6.
- Specker, B.L., Black. A., Allen, L., Morrow, F. Vitamin B₁₂: low milk concentrations are related to low serum concentrations in vegetarian women and to methylmalonic aciduria in their infants. *Am J Clin Nutr* 1990, 52:1073-6.
- Dagnelie, P.C, et al. Increased risk of vitamin B₁₂ and iron deficiency in infants on macrobiotic diets. *Am J Clin Nutr* 1989, 50:818-24.
- Saraya, A.K., et al. Nutritional macrocytic anemia of infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1970, 23:1378-84.
- Rogers, L.M., et al. High prevalence of cobalamin deficiency in Guatemalan schoolchildren: associations with low plasma

holotranscobalamin II and elevated serum methylmalonic acid and plasma homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2003, 77:433-40.

- Davis, J.R., Goldenring, J., Lurin, B.H. Nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants. *American Journal of Diseases of Children* 1981, 135:566-567.

- Hermann, W., Geisel, J. Vegetarian lifestyle and monitoring vitamin B₁₂ status. *Clin Chim Acta* 2002, 326:47-59.

- McNicholl, B., Egan, B. Congenital pernicious anemia: effects on growth, brain, and absorption of B₁₂. *Pediatrics* Vol 42, Nol 1, July 1968, 149–156.

- Pearson, H.A., et al. Pernicious anemia with neurologic involvement in childhood. *J Pediat* 1964, 65:334.

- Lee, G.R. Inherited and drug induce megaloblastic anemia. In G.R. Lee (10th Ed.), *Wintrobe's Clinical Hematology* 1999, 973–8. Baltimore: Williams & Wilkins.

- Van Tiggelen, C.J.M., et al. Vitamin B₁₂ levels of cerebrospinal fluid in patients with organic mental disorder. *Journal of Orthomolecular Psychiatry* 1983, 12:305-11.

- Van Tiggelen, C.J.M., Perperkamp, J.P.C., TerToolen, J.F.W. Assessment of vitamin B₁₂ status in CSF. *American Journal of Psychiatry* 1984, 141, 1:136-7.

ГЛАВА 12 — БЕЛЕЖКИ

1. Lee, G.R. Inherited and drug-induced megaloblastic anemia. In G.R. Lee (10th Ed.), *Wintrobe's Clinical Hematology* 1999, 973–8. Baltimore: Williams & Wilkins.

ГЛАВА 13

ФИНАНСОВАТА ЕФЕКТИВНОСТ НА РАННИЯ СКРИНИНГ И ЛЕЧЕНИЕ НА ДЕФИЦИТА НА В₁₂

Колко струва липсата на навременна диагноза на кобаламинов дефицит? Отговорът ще ви смае — милиарди долари. Тези огромни средства се плащат не само от застрахователните компании и държавата, но и от данъкоплатците и обществото.

Защо? Хората с дефицит на В₁₂ често получават трайни увреждания. Те не са работоспособни, не са в състояние да издържат семействата си и имат право на помощи и обезщетения от държавата и частните застрахователи. На мнозина се налага да използват спестяванията си, което може да доведе до фалит и дори до загуба на дома.

Ако се замислим за последиците от недиагностицирания и нелекуван дефицит на В₁₂, веднага ще ни стане ясно как този проблем допринася за банкрута на американската здравна система. Ето някои от тях:

- травми след падане
- чести посещения в спешното отделение
- чести посещения на медицински работници в дома
- повтарящи се хоспитализации
- когнитивни нарушения (деменция)
- настаняване в хосписи
- ненужно предписване на медикаменти
- кръвопреливания и/или приложение на еритропоетин
- психиатрични грижи (в кабинет или клиника)
- ненужни радиологични и инвазивни изследвания
- обезщетения за лекарски грешки?
- необходимост от пособия за придвижване (инвалидни колички, скутери, патерици)
- рехабилитация (на настанени и приходящи пациенти)
- физиотерапия

- трудотерапия
- загуба на доходи поради неработоспособност
- помощи и обезщетения за инвалидност
- стрес за семейството и необходимост близките да се грижат за болния

Хората с дефицит на V_{12} често получават трайни увреждания.

Защо тогава не изследваме пациентите? Скъп ли е скринингът? Или може би лечението? Отговорът на последните два въпроса очевидно е отрицателен. В таблица 1 виждате цените на скрининга за V_{12} и други диагностични изследвания.

Таблица 1. Цените на скрининг за V_{12} и други диагностични изследвания

Лабораторни изследвания за дефицит на V_{12}	Стойност
Витамин V_{12}	90\$
ММК в урина	150\$
ММК в серум	246\$
Холотранскобапамин (активен V_{12})	228\$
Хомоцистеин	176\$
Други често назначавани медицински изследвания	
Пълна кръвна картина	48\$
Серумно желязо	36\$
Феритин, ТІВС, насищане с желязо (панел)	144\$
TSH	93\$
fT-4	109\$
В натриуретичен пептид (BNP)	230\$
Липиден профил	120\$
Витамин D, 25 хидрокси	215\$
Компютърна томография на мозък (без контраст)	1255\$

Рентген на шийката на бедрото (2 проекции)	189\$
Рентген на бедрена кост (фемур)	230\$

Съществува погрешното разбиране, че скринингът за V_{12} е финансово неоправдан в сравнение с други изследвания. Това просто не е вярно. Витамин D 25 хидрокси струва 215 долара, но лекарите го назначават, без да им мигне окото. Изключването на железен дефицит излиза около 180 долара, а скринингът за хипотиреоидизъм — 202 долара. Рутинното измерване на холестерола струва 120 долара, а за диагностициране и лечение на инфаркт често се назначават изследвания за B-натриуретичен пептид срещу 230 долара. В същото време серумният V_{12} възлиза средно на 90 долара, а ММК в урина (при необходимост) — на 150 долара.

Нещо повече — нелекуването на наличен дефицит на V_{12} поражда огромни разходи в други области, включително болнични и рехабилитационни грижи за пациенти с непрекъснато влошаващи се симптоми. В таблица 2 виждате цените на хоспитализациите на легло, без да са включени таксите за лекари, лечение, апаратура, консумативи и медикаменти.

Таблица 2. Цени на хоспитализации (2009 г.)

Вид хоспитализация	Цена на ден
Посещение в спешно отделение (ниво 4)	450\$
Легло и пансион в стая с две легла	841\$
Легло с телеметрично оборудване и пансион	1283\$
Легло и пансион в сектор за интензивно или хирургично лечение	2720\$
Легло и пансион в рехабилитационна клиника	248\$
Легло и пансион в психиатрична клиника	1076- 1368\$

За да анализираме стойността на тази скрита епидемия от друга гледна точка, нека да разгледаме шестте основни области на разходи, свързани с нелекувания дефицит на V_{12} .

1. Травми, вследствие на падане.

През 2005 г. за лечение на наранявания вследствие на падане са изразходвани над 19 милиарда долара. Както неведнъж отбелязахме, значителен процент от тях се дължат на кобаламинов дефицит.

Хоспитализацията след падане струва средно 17500 долара. Очаква се към 2020 г. годишните разходи за такива травми да достигнат 54,9 милиарда долара.

През 2009 г. средната болнична сметка за 4-дневен престой в общо отделение след фрактура на шийката на бедрото без усложнения надвишаваше 30000 долара. Средната цена на 14 дневна рехабилитация е 12400 долара за стая плюс още 7200 долара за услуги и консумативи. Средната такса за лекарско наблюдение за период от 14 дни е 1600 долара, а 19 физиотерапевтични сеанса в домашни условия възлизат на 2200 долара. Това означава повече от 23000 долара допълнителни разходи, с което общата средна стойност на лечението за фрактура на шийката на бедрото надвишава 50000 долара.

Недиагностицираният дефицит на B_{12} може да причини депресия, както и широк кръг от други психични симптоми, вариращи от параноя до халюцинации.

2. Психични заболявания.

Всяка година над 57,7 милиона пълнолетни американци (26,2%) биват диагностицирани с психично разстройство. Депресията взема епидемични размери, а тежките депресивни разстройства са водещата причина за неработоспособност при хора между 15 и 44 годишна възраст.

Както бе посочено в Глава 4, недиагностицираният дефицит на B_{12} може да причини депресия, както и широк кръг от други психични симптоми, вариращи от параноя до халюцинации. Лекарите често пропускат да изследват тези пациенти за дефицит на B_{12} , а вместо това направо им предписват антидепресанти и други психотропни медикаменти. Така те осъждат много хора с недоимък на B_{12} на доживотни психични проблеми, а и пропиляват милиони долари за здравни грижи.

Ще припомним случая на мъжа, настанен за осем дни в психиатрична клиника, за който ви разказахме по-рано в тази книга. Престоят му там струвал почти 11000 долара и бил покрит от

застрахователната компания. Назначили му за повече от година Cymbalta, без преди това да изследват като възможна причина за депресията дефицита на В₁₂. Въпреки бързото влошаване на здравословното му състояние, минали повече от две години, преди лекарите му (семеен лекар, психиатър и двама невролози) да диагностицират тежкия дефицит В₁₂, който едва не му коствал краката, здравия разум и живота.

Цената на подобни грешки в човешки план е неизмерима, но можем да пресметнем поне отчасти финансовата ѝ стойност. В таблица 3 са изброени цените на някои от най-често предписваните антидепресанти и психиатрични медикаменти, както и годишната стойност на инжекции хидроксикобаламин (В₁₂) за самоприложение.

Таблица 3. Цени на антидепресанти и психиатрични медикаменти (2010 г.)

Медикамент	Доза/количество	Цена на месец	Цена на година
Lexapro	10 mg дневно	92\$	1104\$
Celexa	10 mg дневно	99\$	1188\$
Cymbalta	30 mg дневно	135\$	1620\$
Zoloft	50 mg дневно	101\$	1212\$
Risperdal	2 mg дневно	246\$	2952\$
Ability	2 mg дневно	492\$	5904\$
Prozac	10 mg дневно	163\$	1956\$
Инжекционен хидроксикобаламин (30 ml)	1000 µg im (мускулно) два пъти месечно или 500 µg sc (подкожно) веднъж седмично (вкл. първоначалната натоварваща доза от 6 инжекции всеки ден)	3\$	36\$

Нека лидерите в здравеопазването сами да пресметнат. Очевидно предписването на психиатрични медикаменти на пациенти с дефицит на В₁₂ е не само нехайно и опасно, но и допълнително изтощава и бездруго претоварената ни здрава система.

3. Деменция

Както обяснихме в Глава 2, продължителният дефицит на В₁₂ често води до трайна деменция. Ето защо недоимъкът на В₁₂ трябва да се изключи като причина при всички хора с начеващи когнитивни проблеми, забравяне или деменция, както и при пациенти, диагностицирани с болест на Алцхаймер, болест на Пик или дегенерация на базалните ганглии и мозъчната кора. Трябва да се използва краткият период, през който е възможно лечение на дефицита на В₁₂, преди да са настъпили трайни когнитивни изменения и увреждания.

Ако медиците пропуснат този интервал щетите не могат да бъдат поправени, а те струват скъпо и в човешки, и във финансови измерения.

Следващите 4 таблици показват стойността на различни медикаменти, използвани за лечение на деменция, както и цената на грижите за пациенти с деменция.

Таблица 4. Цени на медикаменти при деменция или болест на Алцхаймер (2010 г.)

Медикамент	Доза/количество	Цена на месец	Цена на година
Aricept	5 mg дневно	232\$	2784\$
Namenda	5 mg дневно	107\$	1284\$
Cognex	10 mg дневно	94\$	1128\$
Exelon	1,5 mg два пъти дневно	270\$	3240\$

Таблица 5. Цена на неспециализирани грижи за пациент с деменция (2010 г.)

Ниво на грижите	Цена на ден	Цена на месец	Цена на година	Цена за 2 г.	Цена за 5 г.
Легло в двойна стая (базово ниво)	136\$	4080\$	49640\$	99280\$	248200\$
Грижи при увреждане на паметта	(136+43)\$	5370\$	65335\$	130670\$	326675\$
Грижи при увреждане на паметта + обличане + къпане	(136+64)\$	6000\$	73000\$	146000\$	365000\$

Таблица 6. Цена на хоспис през 2010 г. (деменция, възстановяване след фрактура на шийката на бедрото, хронично заболяване, множествена склероза и др.)

Ниво на грижите	Цена на ден	Цена на месец	Цена на година	Цена за 2 г.	Цена за 5 г.
Легло в двойна стая (базово ниво)	172\$	5160\$	62780\$	125560\$	313900\$
Обличане, хигиена, хранене, тоалет в стая с две легла	211\$	6330\$	75960\$	151920\$	379800\$
Също в дейности в самостоятелна стая	271\$	8130\$	98915\$	197830\$	494575\$
Охрана срещу изгубване и бягство	+ 10\$	+ 300\$	+ 3650\$	+ 7300\$	+ 18250\$
Катетър	+ 4\$	+ 120\$	+ 1460\$	+ 2920\$	+ 7300\$

Таблица 7. Цена на рехабилитация след трансфер от болница (2010 г.)

Ниво на грижи	Цена на ден	Първите 20 дни, покрити 100% от здравната система в САЩ	Останалите 80 дни годишно се заплащат частично от пациента
Базово дневно ниво	248\$	4950\$	19840\$
Обличане, хигиена, хранене, тоалет в стая с две легла	287\$	5740\$	28700\$
Охрана срещу изгубване и бягство	+ 10\$	+ 200\$	+ 1000\$
Катетър	+ 4\$	+ 80\$	+ 80\$

4. Неврологични заболявания: множествена склероза (МС), трансверзален миелит (ТМ), латерална амиотрофична склероза

(МС), невропатия, болест на Гилен-Баре, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия (ХВДЛ), болест на Паркинсон.

Каква е финансовата стойност на диагностицирането на пациент с множествена склероза или друго неврологично заболяване, ако той всъщност страда от дефицит на V_{12} ? За него цената е висока — опустошителни и трайни неврологични увреждания и инвалидност. Икономическият аспект обаче също е стряскащ. В таблица 8 са показани цените на медикаментите за МС и венозен имуноглобулин в сравнение с инжекционния хидроксикобаламин и метилкобаламин (две от формите на V_{12}).

Таблица 8. Цените на медикаментите за МС и на инжекционния V_{12}

Медикамент	Доза/количество	Цена на месец	Цена на година
<i>Медикаменти за множествена склероза</i>			
Avonex	30 μg sc (подкожно) веднъж седмично	2775\$	33299\$
Betaseron	0.3 mg sc през ден	2765\$	33165\$
Сорахопе	20 μg sc дневно	3075\$	36904\$
Венозен имуноглобулин	1 g/kg iv (венозно) веднъж на 3 седмици (за пациент с тегло 70 kg)	4550\$ (на 3 седмици)	77 350\$ (без таксата за приложение)
<i>Витамин V_{12} за инжекционно приложение</i>			
Хидроксикобаламин	1000 μg sc дневно x 6, след това 500 μg sc веднъж седмично	3\$	36\$
Метилкобаламин	1000 μg sc дневно	25,15\$	302\$
Метилкобаламин	5000 μg sc през ден	29,50\$	354\$

През 2007 г. 400000 американци бяха диагностицирани с МС. Ако 4,2% от тях всъщност страдат от дефицит на V_{12} — най-ниската оценка, която откриваме в медицинската литература и която със сигурност е занижена — това означава 16800 погрешни диагнози. Ако тези 16800 души бъдат лекувани с най-евтиния медикамент за МС (Betaseron), това

ще струва общо 557 милиона долара годишно. Ако в даден момент се наложи прием на тези хора в хоспис, стойността на грижите за тях ще възлезе на над 1,3 милиарда долара годишно. Ако от друга страна тези хора бъдат правилно диагностицирани, лечението им с хидроксикобаламин ще струва 604800 долара годишно, включително първоначалните натоварващи дози. Ще бъдат спестени над 1,299 милиарда долара!

Това не е спекулация. Познаваме случаи на пациенти с подозрение или поставена диагноза за неврологично заболяване (МС, ЛАС, Гилен Баре), които всъщност са с неустановен дефицит на В₁₂. За нас е странно, че невролозите им са поискали множество различни изследвания, но не и серумен В₁₂ или друг маркер за кобаламинов дефицит. Преспokoйно са назначавали компютърни томографии и магнитни резонанси на главния и гръбначния мозък, правили са ЕМГ и тестове за нервна проводимост; предписвали са медикаменти за невропатия, без да изключат дефицит на В₁₂. Финансовите измерения на тази грешка ще ви се изяснят, щом сравните цените за диагностициране и лечение на кобаламинов дефицит (които възлизат средно на около 300 долара) с тези за неврологичните прегледи, диагностичните изследвания и медикаментите, показани в таблица 9.

Таблица 9. Цени на неврологични прегледи, диагностични изследвания и медикаменти

Преглед или изследване	Цена
Първичен преглед при невролог	160-398\$
Вторичен преглед при невролог	60-215\$
КТ на мозък без контраст	1255\$
МРТ на мозък без контраст	1300\$
МТ на дял от гръбначния стълб (С, Т, LS)	1300\$ (за всяко)
МРТ на главен мозък или шия (С) с контраст	1950\$ (за всяко)
МРТ на друг дял от гръбначния стълб (Т, LS)	1950\$ (за всяко)
ЕМГ/ТНП	400-800\$ (на крайник), 1600-3200\$

	(всички крайници)
ЕЕГ	118\$
Миастения гравис (панел 1)	478\$
Миастения гравис (панел 2)	750\$
Миастения гравис (панел 3)	1033\$
Лаймска болест (панел)	386\$

Медикамент	Доза/количество	Цена на месец	Цена на година
Lyrica	50 mg дневно	75\$	903\$
Neurontin	300 mg три пъти дневно	180\$	2160\$
Ativan	1 mg дневно	95\$	1140\$
Lozepam (генерично на Ativan)	1 mg дневно	18\$	216\$
Cymbafta	30 mg дневно	135\$	1620\$

Необходими са научни изследвания, за да се определи дали инжекциите с метил-В₁₂ два пъти седмично намаляват (или дори отменят) необходимостта от скъпия венозен имуноглобулин, използван за лечение на ХВДП, Гилен Баре и други невромускулни разстройства. Терапията с имуноглобулин струва на пациента или застрахователната му компания повече от 75000 долара годишно и още хиляди за услугите на медицинска сестра, която да извършва вливанията. Така стойността на погрешната диагноза „ХВДП“ на пациент, който всъщност е с дефицит на В₁₂, става още по-внушителна. Към момента (декември 2008 г.) венозният имуноглобулин е във фаза III на изпитания за лечение на Алцхаймер в САЩ, но въпреки това в страната ни не се прави скрининг за В₁₂, не се лекуват симптоматични пациенти с резултати в сивата зона и не се прилагат метилкобаламинови инжекции при деменция и други неврологични нарушения.

5. Анемия

В спешното отделение често виждаме пациенти с анемия. Тя може да бъде резултат от стомашно-чревен кръвоизлив, хранителен дефицит (дефицит на желязо, В₁₂ или фолиева киселина), хронично заболяване

(бъбречна недостатъчност), рак (химиотерапия) или комбинация от тези фактори. Когато установим дефицит на V_{12} и отново прегледаме медицинската документация на пациентите, често откриваме, че те са изследвани за желязо дефицитна анемия или вътрешни кръвоизливи, но не и за кобаламинов дефицит.

Срещали сме много пациенти с толкова тежка анемия вследствие дефицит на V_{12} , че се е налагало кръвопреливане. Много хора в напреднала възраст с недиагностициран дефицит на V_{12} претърпяват ендоскопии и колоноскопии в търсене на кървене, което би обяснило тежката анемия. Тези процедури и трансфузии са скъпи; през 2010 г. средната цена на колоноскопия беше 2750 долара, а на горна ендоскопия — 2440 долара. Нещо повече, те са съпроводени от рискове, свързани както с анестезията, така и с опасността от перфорация или предавани по кръвен път заболявания.

Срещали сме много пациенти с толкова тежка анемия вследствие дефицит на V_{12} , че се е налагало кръвопреливане.

Виждаме и пациенти в напреднала възраст с недиагностициран дефицит на V_{12} , които биват хоспитализирани, назначава им се кръвопреливане и преминават множество изследвания, включително за стомашно-чревни кръвоизливи. Когато не се открие причина за анемията, те биват изписани, само за да се върнат отново след няколко месеца и всичко да започне отначало — и то, защото никой не се е сетил да провери за недостиг на V_{12} .

На някои пациенти с хронична анемия вследствие на хронична бъбречна недостатъчност, рак или HIV се предписва еритропоетин (Promt, Erogen). В тези случаи лекарите назначават рутинни изследвания за желязен дефицит, но не и за кобаламинов. Къде е икономическата обосновка на лечението с Procrit, струващ 4240 долара за осемседмична терапия, без първо да се изключи недостиг на V_{12} ?

Една пациентка в спешното отделение имаше рак на белите дробове и приемаше Procrit заради хронична анемия. Беше изгубила работата си поради болестта и сама плащаше медикамента. Медицинската документация и лабораторните й изследвания от последните години показаха, че никой не е изследвал нивата й на V_{12} . Имаше множество

признаци и симптоми на дефицит, но всички те бяха отдавани на рака. Ние обаче я изследвахме и установихме тежък дефицит.

Друг подобен случай беше 36 годишна пациентка с рак на дебелото черво. Беше на химиотерапия и страдаше от хронични болки и депресия. Преди години бе претърпяла операция на илеума, но не ѝ бе назначена терапия с В₁₂. Изследвахме я и установихме тежък дефицит (126 pg/ml). А преди това ѝ бяха правени множество кръвопреливания заради „анемия вследствие хроничното заболяване“...

Колко струват подобни пропуски? Таблица 10 показва цените на кръвните продукти и тяхното приложение, а таблица 11 — на лечението с еритропоедин в сравнение с витамин В₁₂.

Таблица 10. Цени на трансфузия на 2 банки еритроцитна маса

Описание	Цена
Кръв Leukoroor (2 банки)	736\$
Приложение	312\$
Вливане, първоначално/единично	126\$
Furosemide 100 mg, инж.	47\$
0,9% NaCl, 250 ml	34\$
Общо	1255\$

Таблица 11. Цена на лечение с еритропоедин и витамин В₁₂

Описание	Цена
Procrit 50–100 ед./кг (първоначална доза)	176,67 x 3 = 530\$ седмично
100 ед. x 70 кг — 7000 ед.	
Първоначална доза:	
Хронична бъбречна недостатъчност: 50–100 ед./кг	
Онкологични заболявания: 150 ед./кг (3 пъти седмично)	
НIV: 100 ед./кг (3 пъти седмично)	
Доза: 7000 ед. (3 пъти седмично x 8 седмици)	

530 x 8 — 4240\$ за 8-седмична терапия	
Хидроксикобаламин 1000 µg/ml	36\$ годишно, или 10 цента дневно
1 ml im дневно x 6, след това 1 ml седмично x 2, след това 1 ml на 2 седмици за 11 месеца, или 0,5 ml седмично за 11 месеца	

Понякога, за да се определи причината за анемията, пациентите претърпяват дори костномозъчна биопсия, която потвърждава дефицит на V_{12} . Цената на процедурата достига до 840 долара, без да включваме индивидуалните патологични изследвания и заплащане на патолога за анализ и интерпретиране на резултатите.

За нас тези случаи повдигат важен въпрос — защо не се препоръчва скрининг за V_{12} на всички онкологични пациенти? Интересно е също дали ежеседмичната терапия с V_{12} може да доведе до подобрене на анемията дори при ракови пациенти без дефицит (подобен на Procrit ефект), с което да се спестят милиарди долари на пациентите, застрахователните компании и държавата.

Личният ни опит в тази посока е положителен. Наша близка приятелка на 60 г. има рак на дебелото черво в IV стадий. Беше в ремисия от 18 месеца, след което заболяването се върна с метастази в черния и белия дроб. След химиотерапевтичните сеанси получава венозно вливане с високи дози фолиева киселина, но само 6 µg V_{12} — недостатъчно за поддържане на запасите на организма по време на химиотерапия, да не говорим за лечение на дефицит. С разрешението на онколога започнахме ежеседмични инжекции с хидроксикобаламин. Деветнадесет месеца покъсно тя не е имала нужда от трансфузия на кръв или тромбоцитна маса. Онкологът ѝ признава, че е една от малкото пациенти с добри кръвни показатели. Терапията с V_{12} не само предотвратява анемията, но намалява умората, повишава енергията и подобрява общото ѝ психично състояние. Необходими са допълнителни изследвания в областта, за да се прецени потенциалът за значителни икономии и подобряване на качеството на живот на тези пациенти.

6. Аутизъм срещу придобито увреждане на мозъка вследствие дефицит на V_{12} ?

Центровете за контрол и превенция на болестите съобщават, че едно на всеки 110 деца страда от аутизъм. Както говорихме в Глава 12, дефицитът на В₁₂ при бебетата и децата лесно може да бъде взет за аутизъм. Не е известно колко от децата, на които е поставен този етикет, всъщност имат придобито увреждане на мозъка вследствие кобаламинов дефицит, но според нас са доста.

Откриването на подобни деца *преди* настъпването на мозъчно увреждане би предотвратило много трагедии, като същевременно ще доведе до значителни финансови икономии в здравеопазването. Майкъл Ганц, преподавател по *Общество, човешко развитие и здраве* във факултета по обществено здравеопазване на Харвардския университет, определя стойността на доживотните грижи за едно дете с аутизъм в размер на приблизително 3,2 милиона долара. Той обаче смята, че преценката му може да е занижена, тъй като взема предвид само разходите за медицински грижи и специално образование, но не и загубите на доходи за родителите и неработоспособността на възрастния с аутизъм.

Ето защо е изключително важно всички деца с изоставане в развитието или диагноза от аутистичния спектър да се изследват за дефицит на В₁₂. Финансовата стойност на доживотните грижи за пациент с придобито мозъчно увреждане е сходна с тази при аутизма. В таблица 12 са показани цените на трудотерапията и говорната терапия, както и на типичната програма за деца с аутизъм.

Таблица 12. Терапии и програми за деца с аутизъм (2010 г.)

Терапия	Първична оценка	Цена на сеанс	Цена на седмица	Цена на месец	Цена на година
Говорна	300-600\$	67\$	201\$ (3 пъти седмично)	804\$	10452\$
Трудотерапия	225-400\$	132\$	264\$ (2 пъти седмично)	1056\$	13728\$
Програма за деца с аутизъм (2,5				4000\$ (19 сеанса за	48000\$ (По-малко от 10% от

часа дневно, 5 дни седмично)				4 седмици)	медицинските застраховки покриват сумата дори частично)
------------------------------------	--	--	--	---------------	---------------------------------------------------------------------

Таблица 13 дава представа за медикаментите, използвани за лечение на деца с нарушения от аутистичния спектър. Цените отразяват обичайните първоначални дози, които след това се коригират според индивидуалните нужди.

Таблица 13. Най-често предписваните медикаменти за деца с аутизъм

Медикамент	Одобен за възраст (в години)	Цена на месец	Цена на година
Mellaril	2 и нагоре	16,77\$	201\$
Haldol	3 и нагоре	12,74\$	153\$
Adderall XR (с удължено освобождаване)	6 и нагоре	226,43\$	2717\$
Concerta	6 и нагоре	170,65\$	2048\$
метилфенидат (генерик на Ritalin)	6 и нагоре	37,76\$	453\$
Strattera	6 и нагоре	172,00\$	2064\$
Sinequan	12 и нагоре	24,14\$	290\$
Wellbutrin	18 и нагоре	114,00\$	1368\$
Zyprexa	18 и нагоре	244,30\$	2932\$
Risperdal	18 и нагоре	246\$	2952\$
Seroquel	18 и нагоре	82,50\$	990\$

Като цяло аутизмът се смята за нелечимо заболяване. Дефицитът на В₁₂ обаче лесно се установява и коригира. В човешки план откриването на дефицита при детето може да означава здраве и самостоятелност вместо доживотна инвалидност и зависимост. Погледнато от финансов аспект, ранната диагноза на педиатричния кобаламинов дефицит може да спести на обществото милиони долари. Това е огромна възвръщаемост за инвестиция от няколкостотин долара за лабораторни изследвания.

Още две скъпоструващи области от медицинските грижи заслужават внимание в тази глава, защото са свързани с дефицит на B_{12} . Става дума за широката употреба на инхибитори на протонната помпа и операциите за стомашен байпас при затлъстяване.

ХРОНИЧНАТА УПОТРЕБА НА ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА

Инхибиторите на протонната помпа се използват вече над 20 години. Лекарите ги предписват при язви на стомаха и дванадесетопръстника, за предотвратяване появата на стресови язви, както и при гастроезофагеален рефлукс, ларингофарингеален рефлукс, хранопровод на Барет, гастринومي и синдром на Цьолингер-Елисон.

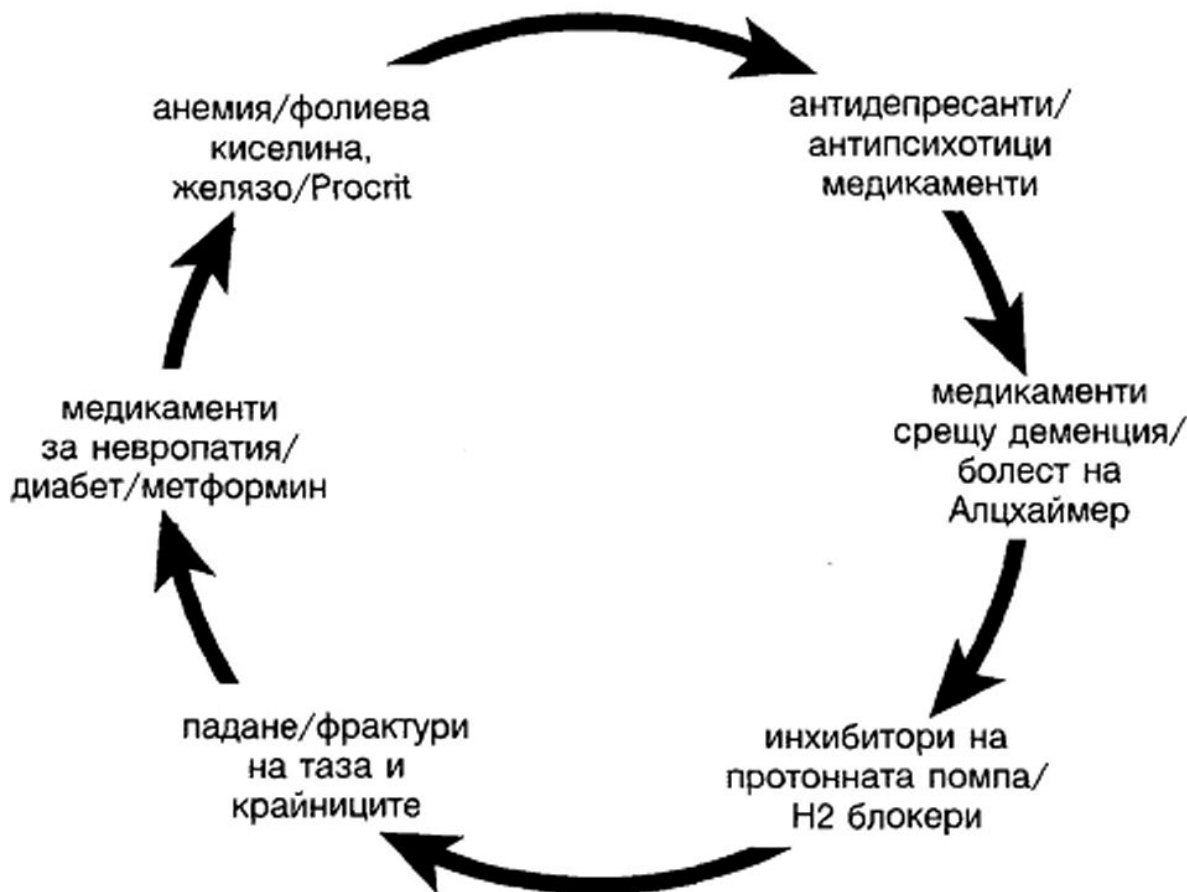
Първоначално инхибиторите на протонната помпа бяха предназначени за краткосрочна употреба. Повечето пациенти днес обаче разчитат на тях неограничено време. Мнозинството ги приемат за контролиране на симптомите на гастроезофагеален рефлукс. Лекарите спокойно ги предписват, защото ги смятат за много безопасни.

Това обаче е заблуда, защото забравят ролята на стомаха за усвояването на витамин B_{12} . Инхибиторите на протонната помпа намаляват стомашните киселини, необходими за отделянето на B_{12} от протеините — първата стъпка към усвояването му. В резултат на това пациентите, които хронично приемат такива медикаменти, могат лесно да придобият кобаламинов дефицит, особено ако от самото начало са с недостатъчни запаси.

През 2008 г. по света са били похарчени 25,6 милиарда долара за инхибитори на протонната помпа. През 2001 г. компанията General Motors Corporation отдели 55 милиона долара само за Prilosec за настоящите и пенсионираните си служители. Инхибиторите на протонната помпа имат своето приложение, но ние се питаме защо толкова често се изписват на хора в напреднала възраст, след като се знае, че 30% от тях страдат от недостиг на стомашни киселини и стомашна атрофия. Тези медикаменти често не им помагат, но за сметка на това намаляват способността им да усвояват B_{12} и редуцират запасите им от витамина.

Гастроентеролозите, които правят ендоскопия, би трябвало винаги да измерват рН на стомаха по време на процедурата. Много пациенти имат хипохлорхидрия или ахлорхидрия. Те могат да подобрят симптомите си, като подправят храната си с ябълков винен оцет, приемат по-малки и

по-чести порции храна и избягват лежането след хранене. Възможно е някои пациенти да имат *H. pylori* и да се нуждаят от точна диагноза и лечение.



Фигура 13.1. Цикъл на погрешната диагноза — анамнеза за симптоми и медикаменти, пораждаща съмнение за дефицит на B_{12}

СТОМАШНИЯТ БАЙПАС

През 2010 г. операцията за стомашен байпас струваше средно между 20000 и 36000 долара. През 2008 г. около 220000 души в САЩ са се подложили на такава процедура с цел намаляване на теглото. Тя се поема изцяло или частично от застрахователите, включително Medicare и в някои щати Medicaid.

Лекарите често препоръчват стомашен байпас на пациенти със затлъстяване, защото смятат, че това може да предотврати смъртта или инвалидизацията им. Често обаче се случва точно обратното. Защо? Защото не осъзнават ролята на витамин B_{12} (виж Глава 11). Повечето

медици не изследват V_{12} преди операцията, а още по-лошото е, че пропускат да назначат профилактика с витамини и да проследят състоянието на пациентите си. В спешното отделение идват безброй пациенти със стомашен байпас и тежка анемия, травми след падане или психични изменения, защото лекарите им не са се досетили, че стомашният байпас след време ще доведе до тежък кобаламинов дефицит.

Една пациентка например беше приета с психични изменения и съмнения за транзиторна исхемична атака (микроинсулт) въпреки двустранните симптоми. Оказа се, че има тежък дефицит на V_{12} , а четири години по-рано е претърпяла операция за стомашен байпас. Хоспитализацията и диагностичните изследвания за изключване на мозъчен инцидент и други симптоми струваха над 18000 долара. Пациентката нямаше транзиторна исхемична атака, а доказан дефицит на V_{12} .

По-сложен е случаят на Джоан Пиърсън, 40 годишната носителка на короната „Мис Инвалидна количка“, Алабама, 2010 г. Джоан е прикована към количката заради тежък кобаламинов дефицит вследствие на стомашен байпас, който е унищожил миелина ѝ и е довел до подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък. Когато дефицитът най-после бил установен, вече било прекалено късно да се коригират уврежданията. Сега Джоан не използва краката си, а ръцете си — само на 60%. Преди дефицита е имала високоплатена работа като финансов анализатор в детройтска радиостанция. Днес е безработен инвалид.

ТАЙНА ЗА 10 ЦЕНТА

Както се вижда от числата в тази глава, недиагностицираният дефицит на V_{12} коства на обществото милиарди долари годишно. Сега да погледнем другата страна на монетата: колко струва да предотвратим тази трагедия? Отговорът е смайващ: по-малко от 10 цента на човек дневно.

Лечението на кобаламиновия дефицит струва малко под 10 цента дневно.

Ако ви е любопитно, нека да смятаме. Тридесет милилитра инжекционен V_{12} (хидроксикобаламин 1000 $\mu\text{g/ml}$) струва средно 36,00 долара. Делено на 365 дни прави 0,098 долара, или 10 цента. Тук са

включени първоначалните натоварващи дози, последвани от поддържаща терапия. Тези 30 ml са достатъчни за шест първоначални инжекции по 1000 µg всеки ден или през ден в продължение на 6 дни плюс инжекции от 1000 µg два пъти месечно през следващите 12 месеца. Таблетките за смучене с метил В₁₂ (2000 µg дневно) са малко по-скъпи — около 13 цента дневно. Сделката си я бива, макар че както отбелязахме, са необходими още изследвания относно ефективността на пероралното лечение.

В таблици 14 и 15 ще видите месечната и годишната стойност на различните форми на В₁₂ (с и без лекарско предписание).

Таблица 14. Цени на различните форми на В₁₂ за месец и за година

В₁₂ по лекарско предписание (Rx) и без рецепта	Цена на месец	Цена на година
Folgard (цианокобаламин 115 µg, фолиева киселина 800 µg, витамин В ₆ 10 mg)	18,85\$	226,20\$
Folgard RX (Rx) (цианокобаламин 1000 µg, фолиева киселина 2,2 mg, витамин В ₆ 25 mg)	25,68\$	308,16\$
Metanx (Rx) (метил-В ₁₂ в mg, L-метилфолат 3 mg, витамин В ₆ 35 mg)	35,92\$	431,04\$
Cerefolin (Rx) (метилкобаламин 2 mg, L-метилфолат 5,6 mg, N-ацетилцистеин 600 mg)	61,42\$	737,04\$
Назален спрей Nascobal (Rx) 500 µg (2,3 ml), 8 дози (седмично приложение) — 245,88\$/2 месеца	122,94\$	1475,28\$
Таблетки за смучене с метил-В₁₂ 2000 µg дневно (без лекарско предписание)	4,04\$	48,50\$
Трансдермална лепенка с В₁₂ 1000 µg (4 бр.), седмично приложение	24,50\$	294,00\$

Таблица 15. Месечна и годишна стойност на инжекционната терапия с В₁₂

Медикамент	Количество	Включени дози	Цена на месец	Цена на година
Цианокобаламин	1 ml	1 ампула	8,78\$	105,36\$

(инжекционен разтвор) 1000 µg/ml — 1 mg/ml IM или SC веднъж месечно		— 1 ml 1 инжекция		
Цианокобаламин (инжекционен разтвор) 1 mg/ml IM или SC два пъти месечно	1 ml	2 ампули — 2 ml 2 инжекции	14,86\$	178,32\$
Хидроксикобаламин (инжекционен разтвор) 1 mg/ml IM или SC два пъти месечно + 6 първоначални инжекции от 0,5 mg SC веднъж седмично + 6 първоначални инжекции (1 mg — 1000 µg)	30 ml	опаковка 30 ml 30 инжекции	3,00\$	36,00\$
Метилкобаламин (инжекционен разтвор) По-скъп е, защото се приготвя индивидуално. Използва се при пациенти с неврологични нарушения (демиелинизиращи заболявания, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия, аутизъм, множествена склероза, увреждания в резултат от кобаламинов дефицит)	(различно) 7,2 ml	количество за 3 месеца 2,5 mg/0,2 ml SC 3 пъти седмично 36 дози/3 месеца	82,00\$ за 3 месеца	328,00\$

ИЗВОДЪТ: СПАСЕНИ ЖИВОТИ И ФИНАНСОВИ ИКОНОМИИ

Статистиките в тази глава обрисуват ясна картина. Повсеместното negliжиране на дефицита на B₁₂ от страна на медицинската общност коства на обществото милиарди долари годишно за медицински изследвания и лечение, професионални грижи и обезщетения за инвалидност. Решението на проблема, от друга страна — изследването за B₁₂ и ефективното лечение на нуждаещите се — не струва почти нищо.

Скринингът възлиза едва на няколкостотин долара, а терапията — на броени центове дневно.

Защо тогава дефицитът на B_{12} продължава да погубва живота на толкова много хора и да пропилява милиарди обществени средства? Отговорът е прост — от невежество. За да се преборим с тази непозната и скъпа епидемия, трябва да образуваме медиците, обществеността и управляващите за необходимостта от изследвания и лечение на кобаламиновия дефицит. В следващата глава ще изложим ефективен план за постигането на тази жизненоважна цел.

Както се вижда от статистиката в тази глава, недиагностицираният дефицит на B_{12} коства на обществото милиарди долари годишно.

ГЛАВА 14

С ОБЩИ УСИЛИЯ

В тази книга изложихме на показ една голяма пробойна в американската здравна система. Бушува невидима за обществото ни епидемия, практически незабелязана и от медицинските специалисти. Тя има безопасен, прост и евтин лек, но малцина го получават, и то ако имат късмета да им бъде поставена правилна диагноза. В резултат на това стотици хиляди хора страдат от тежки увреждания и дори губят живота си.

Очевидно са необходими действия, за да се преборим с тази невидима епидемия. Всички ние, ангажирани със здравеопазването, трябва да се противопоставим на дефицита на V_{12} в национален мащаб, като застанем до пациентите си, които разчитат на нас. Това включва не само лекарите, сестрите и другите здравни работници, но и всички останали, които имат възможност за позитивни действия:

- Ръководствата на хосписите и другите специализирани домове за грижи трябва да изискват изследвания за V_{12} на всички свои пациенти, да лекуват симптоматичните пациенти в сивата зона и при необходимост да назначават ММК в урината;

- Федералните, щатските и местните агенции, извършващи медицински скрининги и други здравни услуги за хора в напреднала възраст, следва да включат изследването за V_{12} в рутинните си пакети;

- Специалистите по психично здраве и психиатричните клиники трябва да настояват за скрининг на V_{12} като част от базисните изследвания на всички пациенти, включително жените с постпартална депресия или психоза;

- Специалистите, лекуващи деца с проблеми в развитието, трябва да осъзнаят ролята на кобаламиновия дефицит и нарушения метаболизъм на V_{12} за тези нарушения и да настояват за скрининг на всички деца със забавено развитие или други проблеми.

Всеки от нас трябва да се ангажира с прекратяването на епидемията от дефицит на V_{12} .

КАКВО МОЖЕМ ДА НАПРАВИМ, ЗА ДА СПРЕМ ЕПИДЕМИЯТА?

- Да повишим настоящата долна граница за серумен V_{12} от 200 на 450 $\mu\text{g/ml}$;
- Да повишим препоръчителната дневна доза до 1000 μg за възрастни и деца (вкл. преди зачеване, по време на бременност и лактация);
- Да разпространяваме информацията сред медиците и потребителите на медицински услуги;
- Да откриваме рано жертвите на дефицита;
- Да изследваме всички симптоматични и рискови пациенти;
- Да изследваме всички хора над 60 годишна възраст;
- Да включим скрининг за V_{12} във всички програми за превенция на паданията;
- Да изследваме всички пациенти, постъпващи в хосписи;
- Да изследваме всички пациенти с психични заболявания;
- Да изследваме всички деца с изоставане в развитието или симптоми на аутизъм;
- Да разработим актуални протоколи за откриване и лечение на кобаламиновия дефицит;
- Да използваме активната коензимна форма (метил- V_{12}) в таблетките и таблетките за смучене вместо цианокобаламин;
- Да утвърдим законово ежегоден Месец на информираността за V_{12} ;
- Да си осигурим помощта на медиите и правителствените институции в информирането на здравните работници и обществеността относно милиардите долари, похарчени излишно за лечение на сериозни болести, които биха могли да бъдат спестени при навременно диагностициране на пациентите с дефицит на V_{12} ;
- Да си партнираме с други страни за утвърждаването на Световен ден на информираността за V_{12} ;

- Медицинските застрахователи трябва да подкрепят информираността за V_{12} като начин за намаляване на разходите за лечение;

- Медицинските сестри и клиничните социални работници трябва да се запознаят с проблема за V_{12} и с ролята му за получаването на травми, ограничената самостоятелност, инвалидността и броя на пациентите в институциите за дългосрочни грижи;

- Правителствените институции, отговорни за подпомагането на общественото здраве, трябва да изведат на дневен ред дефицита на V_{12} , особено сега, когато огромното поколение на бейби бума навлиза в рискована напреднала възраст;

- Потребителите на медицински услуги също трябва да поемат отговорност за собственото си здраве. За тази цел те следва да настояват за правилна диагноза и лечение, ако са в риск от кобаламинов дефицит (виж Глава 1), както и да предпазят близките си — особено децата и възрастните си родители — като ги защитават и изискват изследвания и лечение;

- Учените, занимаващи с медицински изследвания, е необходимо да обърнат задълбочено внимание на ефективността на различните форми на перорален и инжекционен V_{12} в големи групи от населението.

Всеки от нас трябва да се ангажира с прекратяването на епидемията от дефицит на V_{12} . За да сме истински ефективни обаче, усилията ни трябва да достигнат най-високи нива. Затова призоваваме министъра на здравеопазването на Съединените щати да приложи незабавни мерки за борба с дефицита на V_{12} . Това лесно за откриване състояние може да се лекува ефективно за няколко долара месечно на пациент (буквално за по десет цента на ден!), но недиагностицирано, струва на здравната ни система милиарди долари всяка година. Днес ние не познаваме по-належащ проблем от този.

За да се преборим с епидемията, са ни нужни образование, информираност, превенция и скрининг. Наложително е приемането на нови протоколи и стандарти в медицинските общности на САЩ и по целия свят.

Независимо дали сте медицински специалисти или сте потребители на здравни услуги, надяваме се да се присъедините към

нас в борбата ни да спасим живота на милиони хора, да спестим милиарди долари и да предотвратим безброй трагедии. Заедно можем да спрем епидемията. Това е най-предотвратимият и най-лечимият бич в медицината — *но само ако предприемем действие.*?

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А: ПРИЧИНИ ЗА ДЕФИЦИТ НА В₁₂

- намаляване на стомашните киселини
- атрофичен гастрит
- автоимунна пернициозна анемия
- *Helicobacter pylori*
- гастректомия (частична или пълна)
- стомашен байпас (за намаляване на теглото)
- чревна резекция
- частична или пълна резекция на илеума
- гастроинтестинални неоплазми
- недохранване
- непълноценно хранене
- вегетарианство
- хранителни разстройства
- синдром на малабсорбция
- алкохолизъм
- цьолиакия (глутенова ентеропатия)
- болест на Крон
- инфекция с *Diphyllobothrium* (рибна тения)
- синдром на сляпата бримка
- дивертикулоза
- възпаление на дебелото черво
- свръхрастеж в тънките черва
- тропическо спру
- облъчване на стомаха
- облъчване на илеума (пикочния мехур, шийката на матката, матката, простатата)
- вродени дефекти на метаболизма на В₁₂
- дефицит на транскобаламин II
- екзокринна панкреасна недостатъчност
- синдром на Имерслунд-Грасбек
- синдром на Цьолингер-Елисон
- напреднало чернодробно заболяване

Вследствие употреба на медикаменти:

- антиациди
- колхицин
- H2-блокери (Zantac, Tagamet, Pepcid)
- метформин (Glucophage)
- инхибитори на протонната помпа (омепразол, Nexium, Prevacid, Protonix)
- анестезия с диазотен оксид
- ид (от газови патрони за разбиване на сметана)
- мицифрадин сулфат (Neomycin)
- фенитоин (Dilantin)
- парааминосалицилати
- калиев хлорид (K-Dur)
- холестирамин (Questran)

Повишени изисквания:

- хронична хемолитична анемия
- хипертиреоидизъм
- множествен миелом — миелопролиферативни разстройства
- неоплазми
- бременност

ПРИЛОЖЕНИЕ В: СИСТЕМИ, ЗАСЕГНАТИ ОТ ДЕФИЦИТА НА В₁₂

Система	Патология	Резултат
Неврологична	демиелинизация на ЦНС: заболяване на задната или страничната колона на гръбначния мозък, на спиноталамичния път, мозъчна атрофия	парестезия, атаксия, слабост в крайниците, парализа, объркване, деменция, депресия, психоза, инконтиненция, зрителни нарушения
Хематологична	хиперцелуларен костен мозък, мегабластоza, хемолиза, увеличени метамиелоцити, панцитопения	умора, слабост, анемия, хепатомегалия, спленомегалия, кръвопреливания
Имунологична	увреден ДНК синтез, левкопения, хиперсегментирани неутрофили	затруднено зарастване на рани, повишена податливост на инфекции, слаба реакция на ваксини
Съдова	хиперхомоцистинемиа;	оклузивни съдови заболявания

	кардиомегалия, намалена левокамерна фракция на изтласкване	(БТЕ, КБС, ДВТ, МСИ, ПИА, ИМ), болки в гърдите, задух при натоварване, тахикардия, палпитации, КСН
Стомашно-чревна	атрофичен гастрит: увеличени чашковидни клетки, атрофия на париеталните и главните клетки гастритна цитология: атипични клетки, хепатомегалия, спленомегалия	лошо храносмилане, малабсорбция, коремни болки, загуба на тегло, констипация, стомашна стеатоза, повишен риск от рак на стомаха
Мускулно-скелетна	пролиферация на костен мозък, стромални остеопрогениторни клетки и остеобласти, потисната активност на остеобластите	остеопороза, намалена костна плътност, патологични фрактури
Пикочо-полова	цервикална дисплазия (атипични клетки), неврогенен пикочен мехур	чести цитонамазки и гинекологични процедури (дилатация и кюртаж и бримкова електрохирургична ексцизия — LEEP), хистеректомия, повтарящи се цистити, инконтиненция, импотентност, безплодие

ПРИЛОЖЕНИЕ С: НЕВРОЛОГИЧНИ ПРИЗНАЦИ И СИМПТОМИ НА КОБАЛАМИНОВ ДЕФИЦИТ

- парестезия (безчувственост, изтръпване, парене)
- слабост в краката, ръцете, торса
- проблеми с равновесието
- затруднения в придвижването
- нестабилна или абнормна походка — падания
- световъртеж
- зрителни нарушения
- объркване и дезориентация
- забравяне, загуба на памет, деменция
- смущения във вкуса и обонянието
- тремор
- неспокойни крака

- нощни крампи в ръцете и краката
- нарушени възприятия за болка
- намалено усещане за вибрация
- нарушено усещане за положение на тялото
- нарушена координация на фината моторика
- мускулна еластичност
- абнормни рефлексии
- парализа
- уринна или чревна инконтиненция
- импотентност
- депресия

ПРИЛОЖЕНИЕ D: ПСИХИАТРИЧНИ ПРОЯВЛЕНИЯ НА КОБАЛАМИНОВИЯ ДЕФИЦИТ

- апатия
- раздразнителност
- параноя
- мания
- налудности
- насилствено поведение
- халюцинации
- психоза
- изменения в характера
- постпартална депресия и психоза

ПРИЛОЖЕНИЕ E: ХЕМАТОЛОГИЧНИ ПРОЯВЛЕНИЯ НА КОБАЛАМИНОВИЯ ДЕФИЦИТ

- анемия
- левкопения
- овалоцитоза
- макроцитоза (не е задължителна)
- тромбоцитопения
- нисък или нормален брой ретикулоцити
- хиперсегментирани неутрофили
- анизоцитоза
- пойкилоцитоза
- панцитопения
- телца на Хауел-Джоли

ПРИЛОЖЕНИЕ F: ДРУГИ ПРИЗНАЦИ И СИМПТОМИ НА КОБАЛАМИНОВ ДЕФИЦИТ

- умора
- обща слабост
- липса на енергия

- бледост
- загуба на тегло
- замайване
- ортостатична хипотензия
- синкоп
- падания
- тинитус
- задух
- недостиг на въздух при натоварване
- тахикардия
- хепатомегалия
- спленомегалия
- загуба на апетит
- анорексия
- възпаление на езика и глосит
- констипация
- диария
- преждевременно посивяване на косата

ПРИЛОЖЕНИЕ G: ПРИЗНАЦИ И СИМПТОМИ НА КОБАЛАМИНОВ ДЕФИЦИТ ПРИ БЕБЕТА И ДЕЦА

- изоставане в развитието
- регрес в развитието
- апатия
- раздразнителност
- хипотония
- слабост
- тремор
- неволни движения
- гърчове
- атаксия
- анорексия
- изоставане във физическото развитие
- незадоволително наддаване на тегло
- незадоволителен растеж на главата
- незадоволителна социализация
- незадоволителни моторни умения
- незадоволително езиково развитие
- проблеми с говора
- нисък коефициент на интелигентност
- умствено изоставане
- анемия
- макроцитоза (не е задължителна)

ПРИЛОЖЕНИЕ Н: ПОВИШЕН РИСК: КОГА ДА СЕ ИЗСЛЕДВАМЕ

- неврологични или моторни симптоми
- психични изменения
- деменция или поставена диагноза Алцхаймер
- психиатрични разстройства, включително депресия
- стомашно-чревни разстройства
- стомашно-чревни операции
- стомашен байпас
- анемия
- макроцитоза
- възраст над 60 г.
- спазване на вегански, вегетариански или макробиотичен режим
- автоимунни разстройства^[1]
- фамилна анамнеза за пернициозна анемия
- употреба на инхибитори на протонната помпа
- употреба на метформин
- употреба на антиконвулсанти
- диабет
- онкологични заболявания — химиотерапия и облъчване
- хемодиализа
- контакт с диазотен оксид
- хранителни разстройства
- недохранване
- оклузивни съдови заболявания (БТЕ, ДВТ, МСИ, ИМ)
- бременност и кърмене
- бебета, кърмени от симптоматични или рискови майки
- забавяне в развитието на бебета и деца
- разстройства от аутистичния спектър

ПРИЛОЖЕНИЕ I: РАЗСТРОЙСТВА С ВЪЗМОЖЕН СКРИТ ДЕФИЦИТ НА В₁₂

- деменция — болест на Алцхаймер
- депресия
- постпартална депресия и психоза
- множествена склероза
- периферна невропатия (напр. диабет, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия)
 - вертиго
 - анемия
 - конгестивна сърдечна недостатъчност
 - аутизъм

- СПИН деменция комплекс
- синдром на неспокойния крак
- радикулопатия
- хронична болка
- синдром на хроничната умора
- фибромиалгия
- есенциален тремор
- болест на Паркинсон
- еректилна дисфункция
- безплодие
- психиатрични разстройства
- неврологични нарушения
- оклузивни съдови заболявания

ПРИЛОЖЕНИЕ J: ПРИЧИНИ ЗА ПОВИШЕНИЯ РИСК ОТ КОБАЛАМИНОВ ДЕФИЦИТ В НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ

- недостиг на стомашни киселини
- атрофичен гастрит
- свръхрастеж в тънкото черво
- други заболявания
- коморбидни състояния
- нисък социално-икономически статут
- употреба на антиациди
- употреба на инхибитори на протонната помпа или H2 блокери
- употреба на метформин
- дискриминация
- депресия и изолация
- алкохолизъм
- омаловажаване на симптомите
- затруднения в излагането на симптомите
- повишена честота на тиреоидни заболявания
- объркване, деменция
- намален апетит
- неподходящи зъбни протези, лошо състояние на зъбите
- възпаления на езика и устната кухина
- повишена честота на стомашно — чревни разстройства
- повишена честота на стомашно — чревни операции
- излагане на диазотен оксид

ПРИЛОЖЕНИЕ K: ПРИЗНАЦИ И СИМПТОМИ НА КОБАЛАМИНОВ ДЕФИЦИТ, ОТДАВАНИ НА ВЪЗРАСТТА И ДРУГИ ФАКТОРИ

- умора

- депресия
- невропатия
- задух при натоварване
- слабост
- анемия
- зрителни нарушения
- психични промени
- объркване
- деменция
- световъртеж
- синкоп
- проблеми с походката и равновесието
- падания и травми
- ортостатична хипотензия
- повишена податливост на инфекции
- тремор
- инконтиненция
- хиперхомоцистинемия
- затруднено зарастване на рани
- слаба имунна реакция на ваксини
- установяване на друг проблем, поради което не се търси дефицит на В₁₂

ПРИЛОЖЕНИЕ L: ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ЗА УСТАНОВЯВАНЕ НА КОБАЛАМИНОВ ДЕФИЦИТ

- серумен В₁₂
- метилмалонова киселина (ММК) в урина
- холотранскобаламин II (HoloTC)
- хомоцистеин
- ММК в серум
- гастрин
- антиинтринзик — факторни антитела
- антипариетални антитела
- анализ на стомашната секреция (pH)
- микроскопско изследване на периферна кръв

Забележка: Вече не се използва тест на Шилинг I, II и III.

ПРИЛОЖЕНИЕ M: ОЦЕНКА НА РИСКА ОТ КОБАЛАМИНОВ ДЕФИЦИТ

I. Неврологични проявления (+2 т. на критерий)

- безчувственост, изтръпване (вкл. диагноза на невропатия)
- слабост в краката, ръцете или торса
- нестабилност, нарушения в походката или проблеми с равновесието, включително затруднения в придвижването и опасност от падане

- замайване или световъртеж
- тремор (вкл. диагноза на Паркинсон)
- синдром на неспокойните крака
- зрителни нарушения
- слаба концентрация или замъглено мислене
- забравяне, загуба на памет или анамнеза за деменция/Алцхаймер
- психични изменения
- импотентност, еректилна дисфункция
- уринна или фекална инконтиненция
- нарушено усещане за вибрации и разположение на тялото
- абнормни рефлекс
- забавяне в развитието (вкл. диагноза за аутизъм)

II. Психиатрични проявления (+2 т. на критерий)

• депресия, суицидни намерения, поспартална депресия, прием на антидепресанти и други психиатрични медикаменти, анамнеза за други психиатрични заболявания

- раздразнителност, тревожност
- параноя
- мания
- халюцинации
- психоза
- насилствено поведение
- промени в характера

III. Гастроинтестинален риск (+2 т. на критерий)

- недостиг на стомашни киселини или атрофичен гастрит
- стомашна стаза (гастропареза)
- *Helicobacter pylori*
- гастроезофагеален рефлукс или язва
- гастроектомия (частична или пълна)
- резекция на илеума (частична или пълна)
- стомашен байпас, бариатрична операция
- синдром на малабсорбция
- болест на Крон, възпаление на дебелото черво, синдром на раздразненото черво, цъолиакия (глутенова ентеропатия)
- хроничен панкреатит, екзокринна панкреасна недостатъчност
- бактериален свръхрастеж (тънко черво)
- *Diphyllobothrium* (рибна тения)
- алкохолизъм
- недохранване или хранителни разстройства (булимия, анорексия)
- напреднало чернодробно заболяване

- синдром на Цьолингер — Елисон

IV. Хематологични проявления (+2 т. на критерий)

- анемия
- макроцитоза
- микроцитоза
- хиперсегментирани неутрофили
- анизоцитоза (повишена ширина на еритроцитното разпределение)
- левкопения
- тромбоцитопения

V. Други признаци и симптоми (+1 т. на критерий)

- обща слабост и умора
- апатия
- задух, болки в гърдите или недостиг на въздух при натоварване
- бледост
- ортостатична хипотензия
- хепатомегалия или спленомегалия
- загуба на апетит и тегло
- затруднено зарастване на рани, язви, декубитуси
- цервикална дисплазия
- тинитус
- витилиго
- глосит

VI. Рискови групи от населението (+1 т. на критерий)

- възраст 60 години
- падания или травми вследствие на падане през последната година
- вегански, вегетариански или макробиотичен начин на хранене
- аутоимунни разстройства, в това число инсулинозависим диабет и/или нарушения на щитовидната жлеза
 - фамилна анамнеза за пернициозна анемия
 - употреба на инхибитори на протонната помпа или H2 блокери
 - употреба на метформин
 - въздействие на диазотен оксид
 - множествена склероза
 - онкологично заболяване
 - химиотерапия или облъчване
 - оклудивни съдови заболявания (ИМ, МСИ, ДВТ, БТЕ)
 - терапия с фолиева киселина
 - бременност
 - кърмене

- железен дефицит
- безплодие
- СПИН
- фибромиалгия или синдром на хроничната умора
- хронична бъбречна недостатъчност (хемодиализа)
- операция на шията или гръбначния стълб или анамнеза за спинална стеноза

Риск от кобаламинов дефицит

0-1: нисък

2-5: умерен

6 и повече: висок

ПРИЛОЖЕНИЕ N: ЛАБОРАТОРНИ ДАННИ НА 12 ПАЦИЕНТИ, ПРИЕТИ В СПЕШНО ОТДЕЛЕНИЕ СЪС СИМПТОМИ НА КОБАЛАМИНОВ ДЕФИЦИТ

норми	211-911 pg/ml	4000- 11000/m!	11,7- 15,7 gm/dl	34,9- 46,9%	80,5- 99,7 fl	11,5- 14,5%			
Случай №	възраст и пол	B ₁₂	WBC	HgB	HCT	MCV	RDW	основно оплакване	риск за дефицит на B ₁₂
1 ^[2]	44 Ж	185	8,4	10,7	31,8	80,7	15,6	синкоп/ травма	12
2 ^[3]	51 Ж	211	6,5	6,8	20,3	97,9	16,2	диспнея/ слабост	11
3	77 Ж	168	7,9	12,9	37,9	88,0	14,2	болки в гърдите	10
4	82 Ж	210	20,2	10,9	32,9	88,6	17,6	слабост (вдясно)	11
5	89 Ж	156	4,4	12,2	35,5	102,5	12,3	падане — фрактура на китка	9
6 ^[4]	52 Ж	146	4,6	11,4	33,5	109,8	15,5	болки в корема и гърба	18
7	69 Ж	165	11,3	10,1	15,2	65,8	15,2	болки в гърдите	11
8	77 Ж	170	7,4	10,4	32,2	85,0	18,0	болки в	16

								гърдите	
9 ^[5]	57 Ж	186	3,1	14,3	41,1	92,1	12,8	тремор лява ръка	8
10	59 Ж	172	3,9	12,9	40,6	87,6	14,4	умора/ слабост	11
11	51 Ж	E ^[6]	2,9	6,3	19,0	136,3	32,2	тежка умора	12
12	19 Ж	240	7,2	14,6	43,9	102,2	15,4	повишен MCV	5

Първите осем случая са взети от проучване на спешното отделение в Болница А. обхващащо 50 пациенти. Всички те са с риск 3 и повече точки. Пациенти 9, 10 и 11 не са обхванати от проучването, защото са постъпили след подбора на участниците. Пациент 11 е с фамилна анамнеза за пернициозна анемия и е лекувана периодично с инжекции с В₁₂. Показва ММК 1,19 μmol/l (при норма <0,4 μmol/l), хомоцистеин 17 μmol/l (норма <15 μmol/l). Пациент 12 е постъпила преди началото на подбора за проучването, като е била изследвана и диагностицирана с автоимунна пернициозна анемия от хематолог.

Резултати:

1. При 8 от 50 (16%) се установяват поднормени серумни нива на витамин В₁₂.
2. При 10 от 50 (20%) се установяват серумни нива на витамин В₁₂ в диапазона 212 — 350 pg/ml.
3. При 18 от 50 (36%) се установяват серумни нива на витамин В₁₂ под 350 pg/ml, което налага допълнителни изследвания.

Статистика за дефицитните пациенти, обхванати от проучването:

- 8 от 8 (100%) са жени
- 5 от 8 (62,5%) имат анемия
- 2 от 8 (25%) имат макроцитоза
- 5 от 8 (62,5%) имат повишена RDW
- 5 от 8 (62,5%) са над 60 години
- 3 от 8 (38%) са с тиреоидни нарушения
- 6 от 8 (75%) имат понижен хематокрит
- 1 от 8 (12,5%) имат микроцитоза
- 1 от 8 (12,5%) са с анемия и макроцитоза

ПРИЛОЖЕНИЕ О: ЛАБОРАТОРНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ БОЛНИЦА Z (СЕРУМЕН В₁₂ <180 PG/ML), ИЗВАДКА ЗА 40 ПАЦИЕНТИ, ПОСТЪПИЛИ В СПЕШНОТО ОТДЕЛЕНИЕ С РИСК ЗА КОБАЛАМИНОВ ДЕФИЦИТ

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

норми	180-914 pg/ml	М: 4,3– 5,5, Ж: 3,7– 5,3	М: 12,3– 16,9, Ж: 11,4– 15,9 gm/dl	М: 40– 50, Ж: 36,8– 46%	80-100 fl	11,9- 15,1%			
Случай №	възраст и пол	B ₁₂	RBC	HgB	HCT	MCV	RDW	основно оплакване	риск за дефицит на B ₁₂
1 ^[7]	42 Ж	134	4,46	13,3	38,3	85,9	12,1	болки гърдите	в 4
2	46 Ж	177	4,83	13,7	41,8	86,5	17,1	болки гърдите	в 10
3	54 Ж	131	1,37	5,5	15,2	111,2	21,1	не реагира/ падане	19
4	59 М	157	5,94	16,0	48,0	80,9	14,4	гърч	5
5	61 М	136	4,71	15,6	46,4	98,5	15,3	болки гърдите	в 6
6	62 Ж	164	4,67	13,7	40,5	86,6	13,5	хронични болки в гърба с радикулопатия	15
7	69 М	143	4,59	15,7	45,7	99,5	11,8	световъртеж/ главоболие	10
8 ^[8]	74 Ж	107	5,05	14,9	44,5	88,0	14,5	синкоп, гърч	(?) 13
9	74 Ж	151	3,99	10,7	32,5	81,4	13,8	болки гърдите	в 5
10	78 М	167	3,44	10,4	31,6	91,7	13,6	слабост/ПИА	7
11 ^[9]	79 Ж	90	3,19	11,7	34,7	108,5	19,0	световъртеж/ падане	10
12 ^[10]	80 М	84	4,33	14,2	41,9	96,5	13,6	слабост и безчувственост в дясната ръка	10
13 ^[11]	80 М	137	4,13	12,7	36,7	88,9	12,9	синкоп	8
14	81 Ж	99	4,46	11,5	34,4	77,0	16,5	ПИА/падане/ слабост	10

15	81 Ж	161	4,44	14,2	42,3	95,0	13,9	слабост	14
16 ^[12]	82 Ж	147	2,82	8,6	25,2	89,2	14,0	замайване	13
17	82 Ж	93	3,39	10,3	30,1	88,6	13,0	световъртеж, падане	13
18	83 Ж	166	3,91	12,2	36,2	92,4	14,3	целулит на долен крайник	7
19	86 М	131	4,26	12,9	37,4	87,7	13,6	падане	6
20 ^[13]	86 М	89	3,95	11,6	34,3	86,8	13,5	слабост/ падане	12
21	87 М	159	2,31	7,5	22,4	97,0	14,0	падане, фрактура на шийката на лявото бедро	6
22 ^[14]	87 Ж	180	3,48	10,8	31,4	90,0	13,5	диспнея, слабост	14
23	89 Ж	179	4,50	13,4	40,5	90,1	13,1	не реагира	8
24 ^[15]	92 Ж	132	3,59	11,3	32,8	91,2	12,1	падане, фрактура на ребро	11
25	35 Ж	192	4,34	9,7	30,3	69,8	15,5	болки в гърдите	5
26	39 М	208	4,22	14,8	43,0	101,8	12,1	главоболие	3
27	44 Ж	200	3,35	11,5	33,6	100,1	12,6	коремни болки	2
29 ^[16]	66 Ж	208	3,74	10,3	30,8	82,1	12,4	ДВТ/целулит	10
30	66 М	208	4,83	15,6	46,1	95,3	13,1	коремни болки, констипация	5
31	69 Ж	205	3,62	10,3	31,4	86,7	15,2	падане/ фрактура на шийката на дясното бедро	15
32 ^[17]	70 Ж	194	4,73	13,9	40,7	85,9	14,1	психични промени	16
33	73 М	210	4,67	15,0	43,7	93,6	13,1	синкопен епизод	9
34	74 Ж	198	4,36	13,5	39,3	90,2	11,8	коремни болки	7
35	77 Ж	190	4,26	13,2	39,0	91,4	13,4	световъртеж, падане x 2	13

36	79 Ж	199	4,13	11,8	35,2	85,2	14,2	Целулит в дясно стъпало	7
37	82 Ж	203	4,80	14,8	43,9	91,6	13,6	синкоп, объркване, проблеми с походката	11
38	82 М	207	4,47	9,1	28,8	64,3	18,6	диспнея, новопоявила се предсърдна фибрилация	7
39	88 М	187	4,47	14,2	42,4	94,8	13,6	слабост, падане преди 6 мес. — фрактура L5	12
40	90 Ж	205	4,01	12,8	38,2	95,4	13,3	слабост в дясната страна	9

- 15 от 40 (37,5%) мъже
- 25 от 40 (62,5%) жени
- 5 от 40 (12,5%) с макроцитоза
- 1 от 40 (0,03%) с макроцитозна анемия
- 3 от 40 (0,05%) с микроцитоза
- 1 от 40 (0,03%) с микроцитозна анемия
- 13 от 40 (32,5%) с анемия
- 24 от 40 (60%) с понижен хематокрит
- 10 от 40 (25%) с повишена RDW
- 8 от 40 (21 %) под 60 години
- 6 от 40 (15%) с болки в гърдите
- 10 от 40 (25%) конгестивна сърдечна недостатъчност
- 10 от 40 (25%) с тиреоидно заболяване (отбелязано със знак *)
- 8 от 40 (21%) с деменция
- 9 от 40 (23%) с психиатрично разстройство
- 24 от 40 (60%) с неврологично проявление
- 18 от 40 (45%) с ПИА или МСИ
- 15 от 40 (38%) с падане през последната година
- 15 от 40 (38%) употребяват H2 блокери или инхибитори на протонната

помпа

ПРИЛОЖЕНИЕ P: ПРИЧИНИ, ПО КОИТО ЛЕКАРИТЕ НЕ ИЗСЛЕДВАТ В₁₂

- дефицит на информация по въпроса
- непознаване на съвременната медицинска литература
- предразсъдъци от миналото
- страх от недостатъчно финансиране
- заблуждение, че скринингът за V_{12} не е тяхна отговорност
- съпротива към промяната
- съмнение, че е финансово оправдано или необходимо
- непознаване на правилата за реимбурсиране
- нежелание за допълнителни усилия като проследяване на резултатите и връзка със семейния лекар или пациента
 - его
 - апатия
- претовареност, липса на интерес към добавяне на нови заболявания в процеса на диагностициране
 - страх от поемане на отговорността за проследяване на назначените изследвания

ПРИЛОЖЕНИЕ Q: ПРИМЕРИ ЗА НЕСПАЗВАНЕ НА СТАНДАРТИТЕ В ГРИЖАТА ЗА ПАЦИЕНТИТЕ

- Заблуждаване на пациенти, които са приемали инжекции с години, че не се нуждаят от парентерална терапия
 - Изследване на серумния V_{12} , за да се докаже липса на необходимост от терапия, месеци или години след като вече е започнало такова лечение
 - Допускане, че пациентът не може да има дефицит на V_{12} , след като не показва анемия или макроцитоза
 - Неизследване на пациент за дефицит на V_{12} при наличие на анемия или макроцитоза
 - Неизследване на пациент за дефицит на V_{12} при наличие на неврологични или психиатрични проявления
 - Предписване на други медикаменти при признаци и симптоми за дефицит на V_{12}
 - Назначаване на терапия с V_{12} преди изследване
 - Назначаване на спорадични инжекции с V_{12}
 - Забавяне на терапията
 - Неназначаване на скрининг при хора в напреднала възраст
 - Неназначаване на скрининг при симптоматични или рискови пациенти
 - Поставяне на диагноза за деменция/болест на Алцхаймер, без да се изключи дефицит на V_{12}
 - Предписване на антидепресанти и антипсихотици без изключване дефицит на V_{12}

- Медицински преглед на психиатрични пациенти и прием в психиатрична клиника без изключване дефицит на V_{12}
- Късно диагностициране на дефицит на V_{12} , след като вече се е развила тежка анемия, налагаща кръвопреливане
- Неправилно, непоследователно или недостатъчно лечение
- Неназначаване на серия от инжекции за възстановяване запасите на пациент с установен дефицит на V_{12}
- Назначаване на стандартни добавки съобразно препоръчителния дневен прием вместо високи дози (1 mg и повече) перорална или инжекционна терапия
- Назначаване на инхибитори на протонната помпа и H2-блокери без периодичен скрининг за дефицит на V_{12} или профилактика
- Неназначаване на инжекционен V_{12} на пациенти със заболяване на илеума или частична/пълна резекция на илеума
- Неназначаване на инжекционен V_{12} на пациенти със стомашен байпас
- Неизключване на кобаламинов дефицит при пациенти в напреднала възраст след травма вследствие на падане

ПРИЛОЖЕНИЕ R: ПРИЧИНИ ЗА ЕПИДЕМИЧНИТЕ РАЗМЕРИ НА КОБАЛАМИНОВИЯ ДЕФИЦИТ

- Дефицит на информация сред лекарите и другите здравни работници
- Липса или недостатъчен скрининг на симптоматични и рискови пациенти
- Твърде ниска долна граница за серумен V_{12}
- Неглижиране на неврологичните прояви на дефицита от страна на клиницистите
- Неглижиране на лечението на симптоматични пациенти със серумен V_{12} в сивата зона (200–450 pg/ml)
 - Често погрешно диагностициране на пациенти в напреднала възраст поради наличието на други заболявания и коморбидни състояния
 - Неназначаване скрининг за V_{12} при пациенти в напреднала възраст с чести падания или риск от такива
 - Неназначаване скрининг за V_{12} при пациенти в напреднала възраст с когнитивни изменения или деменция

ПРИЛОЖЕНИЕ S: НАСТОЯЩИ ПОКАЗАНИЯ ЗА СКРИНИНГ

Анемия

- пернициозна анемия
- анемия вследствие дефицит на V_{12}
- мегапобластна анемия
- анемия, неуточнена

Неврологични

- невропатия, неуточнена
- периферна невропатия
- церебрална дегенерация
- подостра комбинирана дегенерация на гръбначния мозък
- психични изменения
- неврологичен дефицит

Други симптоми

- слабост/летаргия
- нарушения в походката
- атаксия и липса на координация
- световъртеж
- синкоп
- загуба на тегло

Малабсорбция

- илеоколит
- ентероколит, неуточнен
- гастроинтестинална операция
- друга малабсорбция, неуточнена

Деменция

- сенилна деменция, без усложнения
- пресенилна деменция
- сенилна деменция с депресия
- деменция
- параноична психоза, хронична
- параноично състояние, неуточнено
- психични изменения
- болест на Алцхаймер/деменция

Психиатрични

- депресия
- клинична депресия
- биполарно разстройство, неуточнен дефицит
- дефицит на витамин В₁₂ или фолат
- дефицит на витамини от група В, неуточнен

ПРИЛОЖЕНИЕ Т: ПРЕПОРЪЧИТЕЛЕН ПРОТОКОЛ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА КОБАЛАМИНОВ ДЕФИЦИТ

1. Серумен V_{12} <200 pg/ml: тежък дефицит
- Серумен V_{12} 200–350 pg/ml: умерен дефицит
- Серумен V_{12} 351–450 pg/ml: начален дефицит

2. При наличие на симптоми и серумен V_{12} под 450 pg/ml, пациентът е необходимо да се лекува. Могат да се назначат ММК в урина, HoloTC и хомоцистеин, независимо от стадия. Препоръчваме лечение за всички симптоматични пациенти, независимо от резултатите от метаболитните маркери и HoloTC.

3. При наличие на симптоми и серумен V_{12} над 450 pg/ml:

а. разберете дали пациентът не е започнал самоволна терапия с високи дози V_{12} ;

б. разберете дали друг лекар не е назначил инжекции с V_{12} през последните 12 месеца или венозна TPN или MVI;

в. обмислете пробна терапия с V_{12} и наблюдавайте състоянието.

4. При наличие на неврологични проявления обмислете пробна терапия с инжекционен V_{12} . Препоръчваме метил- V_{12} или хидроксид V_{12} (първоначална серия, следвана от ежеседмични инжекции за 3 месеца), независимо от резултатите от изследванията. Наблюдавайте състоянието.

ПРИЛОЖЕНИЕ U: СТОЙНОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО С ИНЖЕКЦИОНЕН V_{12}

Витамин V_{12} (хидроксикобаламин) 1000 $\mu\text{g/ml}$ (30 ml) струва приблизително 36 долара годишно.

1000 μg = 1 ml = 1 ml инжектиран V_{12} = 1,20 долара

- 7 първоначални инжекции всеки ден или през ден, следвани от:
- Поддържаща терапия: 1 ml IM или S.C. на 2 седмици = 24 ml годишно или 0,5 ml S.C. всяка седмица = 24 ml годишно.
- Спринцовки с игли (30 бр.): 1 ml спринцовка с игла размер 25 струва 29 цента, което означава 8,70 долара годишно (препоръчваме размер 27) или инсулинова спринцовка с игла.
- 1 кутия = 100 бр. инсулинови спринцовки с игла струва 28,56 долара и стига за повече от три години.
- Инжекционен разтвор хидроксикобаламин (1000 $\mu\text{g/ml}$) се произвежда от Abraxis BioScience, Phoenix, AZ 85043, USA, и се разпространява от Watson Pharma, Inc. Corona, CA 92880, USA. Само по лекарско предписание: NDC 0591-2888-30 (30 ml стерилен разтвор).

ПРИЛОЖЕНИЕ V: ДЪРЖАВИ И ОБЛАСТИ С ДАННИ ЗА ДЕФИЦИТ НА V_{12} В МЕДИЦИНСКАТА ЛИТЕРАТУРА

- Австралия
- Белгия

- Бразилия
- Великобритания
- Германия
- Гватемала
- Дания
- Доминиканска република
- Израел
- Индия
- Индонезия
- Ирландия
- Испания
- Италия
- Канада
- Китай
- Корея
- Коста Рика
- Куба
- Кувейт
- Мексико
- Нова Зеландия
- Норвегия
- Полша
- Португалия
- Русия
- Саудитска Арабия
- САЩ
- Тайван
- Тайланд
- Турция
- Украйна
- Финландия
- Франция
- Холандия
- Швейцария
- Швеция
- Хонгконг
- Южна Африка
- Япония

ПРИЛОЖЕНИЕ W: ИСТОРИЯТА НА ВИТАМИН В₁₂^[18]

- 1824 г.: Коумб за първи път описва случай на пернициозна анемия и възможната ѝ връзка със стомашно-чревния тракт.
- 1855 г.: Коумб и Адисън установяват клиничните признаци и симптоми на пернициозната анемия.
- 1925 г.: Уипъл и Робишелт-Робингс откриват фактор в черния дроб, коригиращ анемията при кучета.
- 1926 г.: Майнът и Мърфи откриват лечебния ефект на големите количества суров черен дроб при пациенти с пернициозна анемия. Проучва се активната съставка в черния дроб, водеща до коригиране на анемията („антипернициозноанемичен фактор“).
- 1929 г.: Касъл теоретизира, че в развитието на пернициозната анемия участват „външен“ фактор в храната и „вътрешен“ фактор в нормалната стомашна секреция. Приемът на двата фактора облекчава състоянието.
- 1934 г.: Уипъл, Мърфи и Майнът си поделят Нобеловата награда за физиология и медицина за животоспасяващото си откритие.
- 1948 г.: Рикес (САЩ) и Смит и Паркър (Англия) изолират кристаловиден червен пигмент, който наричат витамин В₁₂.
- 1948 г.: Уест показва, че инжекциите с В₁₂ водят до драматично подобрение при пациенти с пернициозна анемия.
- 1949 г.: Пиърс и колегите му изолират две кристални форми на В₁₂ (цианокобаламин и хидроксикобаламин), ефективни при лечение на пернициозна анемия.
- 1955 г.: Дороти Кроуфут Ходжкин и колегите ѝ откриват молекулната структура на цианокобаламин и неговите коензимни форми с помощта на рентгенова кристалография.
- 1955 г.: Робърт Върне Уудуърд и колегите му (САЩ) и Ешенмозер и колегите му (Швейцария) синтезират витамин В₁₂ от специфични бактериални и гъбични култури.
- 1973 г.: Целият химичен синтез на витамин В₁₂ е документиран от Уудуърд и сътрудниците му.

ПРИЛОЖЕНИЕ X: ФАКТИ ЗА КОБАЛАМИНОВИЯ ДЕФИЦИТ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

1. Недостигът на В₁₂ по време на бременността се свързва с неблагоприятни последици, включително дефекти на невралната тръба, преждевременно раждане, вътреутробно изоставане в развитието, повтарящи се спонтанни аборти.
2. Най-често срещаната причина за дефицит на В₁₂ при малките деца е хранителен недостиг на майката и обикновено се проявява между 4 и 8 месечна възраст.

3. Витамин В₁₂ е необходим за нормалния растеж и развитие на бебетата и децата.

4. Ясно са документирани случаи на лезии в главния и гръбначния мозък вследствие кобаламинов дефицит.

5. Ако не бъде лекуван, дефицитът на В₁₂ може да причини неврологични увреждания, които при липса на навременна диагноза могат да останат трайни. Бебетата са по-уязвими към трайни увреждания.

6. Късно откритият дефицит на В₁₂ води до по-нисък коефициент на интелигентност.

7. Дефицитът на В₁₂ може да причини умствено изоставане.

8. Дефицитът на В₁₂ може бързо да доведе до изоставане във физическото развитие, а ако не бъде своевременно лекуван — до кома и смърт.

9. Високите дози фолиева киселина маскират обичайните признаци на кобаламинов дефицит в кръвната картина (анемия и/или макроцитоза). Такива добавки се предписват на всички бременни жени.

10. Много жени в детеродна възраст имат недиагностицирана цьолиакия, автоимунна пернициозна анемия или дефицит на В₁₂ вследствие други причини (най-вече хранителни). Техните деца са с висок риск от кобаламинов дефицит. Рискът от мозъчно увреждане нараства, ако майката кърми.

11. Децата, при които се установява недостиг на В₁₂ и се назначава терапия, имат по-нисък коефициент на интелигентност, „което показва, че на даден етап може да е настъпило леко мозъчно увреждане. Това може да се е случило през първите години от живота им, когато са показали регрес или забавяне в моторното развитие, или по време на дългите периоди без В₁₂“ (McNicholl, B., Egan, B. Congenital pernicious anemia: effects on growth, brain, and absorption of В₁₂ *Pediatrics* Vol 42, Nol 1, July 1968:149-156). Според проучване на деца на вегетарианци пониженият коефициент на интелигентност е често срещан при деца с дефицит на В₁₂ в ранното развитие, дори впоследствие да са започнали да получават достатъчни количества от витамина.

12. Все по-често на бебета и малки деца се назначават инхибитори на протонната помпа заради гастроезофагеален рефлукс (ГЕР). Хроничната употреба на тези медикаменти води до дефицит на В₁₂.

ПРИЛОЖЕНИЕ У: КЛЮЧОВИ МОМЕНТИ В ДИАГНОЗАТА

Недиагностицираният кобаламинов дефицит при бебетата води до необратими неврологични увреждания. Дефицитът на В₁₂ е прогресивен, свързан с различни увреждания на главния и гръбначния мозък и периферните нерви в зависимост от продължителността на състоянието. Този дефицит е една от малкото потенциално обратими причини за неврологични увреждания при

своевременно установяване и правилно лечение. Ранната диагноза и терапия могат да предотвратят сериозни последици в дългосрочен план.

Дефицитът на витамин В₁₂ при бебетата и малките деца може да има следните неврологични и хематологични признаци и симптоми:

- Забавяне в развитието
- Регрес в развитието
- Раздразнителност
- Слабост
- Хипотония
- Атаксия
- Апатия
- Тремор
- Миоклонус на главата, крайниците и езика
- Неволени движения
- Гърчове
- Анорексия
- Изоставане във физическото развитие
- Незадоволително наддаване на тегло
- Незадоволителен растеж на главата (микроцефалия)
- Незадоволителна социализация
- Незадоволителни моторни умения
- Забавяне в езиковото развитие
- Проблеми с говора
- Нисък коефициент на интелигентност
- Умствено изоставане
- Хематологични отклонения (не са задължителни)
- Макроцитоза
- Анемия
- Тромбоцитопения
- Панцитопения

Често срещани находки:

- абнормен компютърно томографски образ на мозъка: церебрална мозъчна атрофия, уголемени вентрикули
- абнормен магнитнорезонансен образ на мозъка: церебрална мозъчна атрофия, уголемени вентрикули
- абнормна в ЕЕГ: генерализирана бавна активност

ПРИЛОЖЕНИЕ Z: ПОВЕЧЕ ИНФОРМИРАНост ЗА В₁₂

Мисия: Да разбулим епидемията от недиагностициран дефицит на В₁₂ чрез образование и застъпничество.

Цели:

1. Да повишим информираността относно опасностите от кобаламиновия дефицит, като образуваме медицинските кадри и обществеността.
2. Да насърчаваме ранната диагностика и лечение с цел предотвратяване на случаите на неврологични увреждания, инвалидност, неблагоприятни последици и преждевременна смърт.
3. Да образуваме обществеността за ролята на B_{12} за общото здраве, когнитивните нарушения и травмите вследствие на падане.
4. Да си осигурим помощ от медиите, Конгреса и правителствените институции за разкриване и елиминиране на ненужни разходи от милиарди долари.
5. Да предпазваме обществото и да спасяваме животи.
6. Да насърчаваме бъдещите изследвания.
7. Да утвърдим законово, септември като *Месец на информираността за B_{12}* в САЩ.
8. Да си партнираме с други страни за утвърждаването на *Световен ден на информираността за B_{12}* .

Посетете ни на адрес: <https://b12awareness.org>

Други сайтове с информация за B_{12} :

<http://www.B12D.org>

<http://www.B12.com>

<https://pernicious-anaemia-society.org>

[1] Тиреоидът на Хашимото, болест на Грейбс, болест на Адисън, диабет тип I, преждевременна яйчникова недостатъчност, хипопаратиреоидизъм, хипогамаглобулинемия, агамаглобулинемия, витилиго, идиопатична адренокортикална недостатъчност. ↑

[2] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑

[3] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑

[4] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑

[5] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑

[6] Липсват данни. ↑

[7] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑

[8] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑

[9] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑

[10] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑

[11] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑

[12] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑

[13] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑

- [14] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑
- [15] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑
- [16] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑
- [17] Пациентът има анамнеза за тиреоидно заболяване. ↑
- [18] <http://www.vitamin-basics.com/index.php?id=57> ↑

АЗБУЧЕН ПОКАЗАЛЕЦ

А	
аборт	
• повтарящ се	224
• повтарящи се спонтанни	368
• спонтанен	56, 97, 173, 221, 222,224, 225, 227, 251, 310
Австралия	123, 306, 366
автоимунни	
• заболявания	152,202, 281, 308
• нарушения•	56, 202
автономна нервна система	228, 229
автономни нерви	230
агамаглобулинемия	56, 202, 237, 352
агресивно лечение	79, 117, 160
аденозил-В ₁₂	136
аденозилкобаламин	206, 276
Адисън	367
азотен оксид	211, 213
аксони, дегенерация	115
Алабама	
• Академия на семейните лекари	20
• Американска академия по педиатрия	20
• Болнична асоциация	20

Алберико, Антъни	207, 211
алкохол	37, 187
• злоупотреба	38, 129
• прекомерна консумация	191
алкохолизъм	32, 55, 109, 229, 240, 265, 270, 347, 353, 356
Алцхаймер (болест)	24, 27, 31, 54, 69, 120, 148, 239, 328, 333, 339, 352, 355, 363, 365
• връзка с В ₁₂	72-79
• лекарства	60
• погрешна диагноза	47
• различаване	69
ранна	3, 89
• симптоми, сходни с	38
• цени на медикаменти	329
аминокиселини	135
• хранителни	319
ангина, нестабилна	140, 153
Андреа Йейтс	123, 125
Андрес, Емануел	284
андрогени	152
аневризми	137
анемия	15, 41, 49, 52, 53, 55, 65, 96, 100, 111, 117, 130, 156, 164, 198, 236, 333–336, 339, 348, 350, 351, 352, 353, 354, 356
• гранична	215
• желязо дефицитна	55, 65, 66, 97, 236
• изследване	42
• макроцитна	41, 153, 171, 215, 361
• мегалобластна	41, 272, 318, 320, 321
• с макроцитоза	116

• сърповидно-клетъчна	55
• тестове за	104
• хронична хемолитична	348
анестезиолог	213
анестезия	183, 205, 214, 216, 217, 218
• с диазотен оксид	347
ановулация	223
анорексия	51, 55, 125, 165, 296, 351, 356
антиациди	37, 55, 62, 264, 301, 347, 353
антибиотици	44, 320
антидепресанти	89, 124, 327, 339, 355, 363
• цени	328
антиконвулсанти	152, 264, 352
антитела	116, 154, 194
• антиинтринзик-факторни	200, 201, 354
• антипариетални	200, 201, 354
• анти сперматозоидни	222
• изработване затруднено	52
антиоксиданти	166
антипсихотични медикаменти	122
Антъни, А.	156, 254, 283
апатия	19, 22, 28, 30, 50, 95, 96, 126, 129, 183, 236, 303, 350, 356, 362
апетит, загуба	51, 53, 60, 183, 238, 351, 356
астериксис	299
астроцитна глиоза	115
атаксия	114, 316, 348, 351, 364

атеросклероза	137, 144, 183
атеросклерозни плаки	137
атрофия	297, 302, 313, 320, 370
• глобална церебрална	306
• мозъчна	75, 293, 296, 299, 303, 313, 348, 370
• мултисистемна	107, 108
• на семенните каналчета	227
• оливопонтocereбрална	107
• фронтална и фронтопариегална краниална	296
• церебрална	215
атрофични изменения	231
аутизъм	
• връзка с В ₁₂	300
• симптоми	299
аутистичен	
• вид	174
• спектър	79, 182, 249, 293, 298, 299, 300, 307, 309–310, 336, 337, 352
аутистични симптоми	262, 299, 300
аутистично	
• „затваряне“	182
• поведение	50, 174, 182, 247, 319

Б	
базални ганглии	75, 76, 77, 78, 108, 163, 265, 328
бедро, шийка	79, 81, 82, 83, 84, 95, 325
безглутенова диета	300
безизразен празен	294

поглед	
безплодие	38, 52, 56, 221, 222, 223, 224, 226, 227–228, 238, 251, 258, 281, 349, 353, 356
• лечение	227-228
• медикаменти	226
• при мъжете	222
безпокойство	126, 308
безразличие	126
безсъние	63, 94, 129
безчувственост	214, 349, 355
• в длани, стъпала, крайници, торс симптом	99, 114, 128, 148, 198
• в краката	153
• в краката и стъпалата	66, 116
• в пръстите на краката	80
• в ходила, ръце, длани	197
• на дланите и ходилата	80
Бейкър, Сидни	177
белодробна тромбоемболия	51, 82
Бенет, Майкъл	222
бери-бери	34
бетаин	321
• добавки	320
• терапия	97
бетел	189
Бигваниди	62

биоактивен фолат	174
биполярно разстройство	71, 108, 121, 130, 132, 183, 236, 365
Бирмер, Антон	250, 251
би темпорална хемианопсия	265
бледност	58, 316
блокери H-2	55, 62, 238, 264, 301, 339, 347, 353, 356, 362, 363
болест	
• алкохолна чернодробна	240
• исхемична, на сърцето	136
• на Адисън	56, 202, 237, 352
• на Грейвс	56, 237, 352
• на Крон	37, 55, 125, 172, 200, 218, 219, 237, 254, 262, 269, 281, 301, 347, 355
• на Лебер	115, 276
• на Лу Гериг	90
• на Тай-Сач	160
• предпаркинсонова	91
болка	
• епигастриална	51
• нарушени възприятия за	350
• смазваща	256
• хронична	108, 353
болки в гърдите	148, 218, 238, 248, 256, 280, 348, 356, 357, 359, 360, 362
болница „Стандс“	108
бременност	125, 149, 155, 162, 164, 166, 167, 173, 221, 223,

	225, 270, 301, 302, 308, 309, 310, 345, 348, 352, 356, 368
Бренер, Арнолд	177
бримкова електрохирургична ексцизия (LEEP)	192, 193, 349
булимия	55, 125, 172, 302, 356
Бхат, Рей	17
бъбречна	
• недостатъчност	62, 150, 151, 152, 268, 271, 333
• трансплантация	146
бъбречна артерия	
• недостатъчност на	62, 150–152, 268, 271, 333, 334, 335, 356–357
• стеноза	137
бъбречни проблеми	138, 240
бъбречно заболяване	152, 268
Бърнс, Стивън	164
Бърнстийн, Леели	70
Бъртън, Джон	126
бял дроб	153

В	
ваксинация	52,194, 308
валин	319
Ван Ставерен, Виджа	169, 170
Ван Тиглен	268
вегани	33, 35, 122, 125, 164, 165, 166, 169, 173, 262
вегански режим	169
вегетариански режим	164, 165, 172, 173, 301, 352

вегетарианци	33, 35, 122, 125, 164, 165, 166, 173, 260, 262, 283, 311,369
Великобритания	17, 20, 21, 23, 145, 154, 269, 306, 366
Вербанк, П.М.	120
вертиго	63, 80, 240, 250, 303, 352
вентрикули	
• уголемяване	297
• уголемени	313, 370
вибрации, загуба на усещане	114, 355
Вилхелм, Хелмут	90
високи липиди	153
витамин В ₆ дефицит	44
витамин В ₁₂	
• биосинтеза на активната форма на	308
• в бебешка възраст	170, 173, 295
• в гръбначномозъчната течност	268
• дефицит	44
• изследване	26, 33
• инжекции	26, 38, 47, 55, 60, 70, 77, 81, 89, 90, 93, 94, 96, 97, 100, 102, 103, 120, 123, 177, 187, 192, 208, 219, 231, 241, 246, 251, 252, 263, 269, 273, 274, 299, 300, 309, 358, 363, 365, 367
• метаболизъм	36, 173
• пренос	110, 111, 173, 242, 284, 286, 318-321
• таблетки за смучене	38, 60, 78,145, 241, 242, 243
• терапия	21, 38, 43, 45, 47, 49, 55, 56, 78, 80, 84, 85, 94,

	106, 107, 111, 112, 116, 117, 131, 132, 154, 181, 182, 192, 214, 217, 219, 222, 223
витамин С, прием прекомерен	271
витамини	34, 37, 103, 109, 125, 145, 146, 153, 365
• детски	307
• пренатални	173, 307
вителиго	52, 56, 183, 237, 352, 356
вкус	
• проблеми	303
• промени	129
• смущения	350
възли (видоизменени нервни клетки)	72
възпаление на дебелото черво	148, 347, 355
възраст	24, 27, 31, 32, 33, 34, 37, 59, 60, 61, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70
възрастова пресбиопия	148
вътрешни кръвоизливи	66, 287, 333
вътреутробно изоставане в растежа	173, 310, 368

Г	
гадене	53, 228, 230, 279
гастректомия	237
• рак на храносмилателната система	237

• стомашна атрофия	237
• стомашен байпас	237
• стомашна стаза	349, 355
• стомашни симптоми	294
гастрин	139, 201, 354
гастрит	37, 52, 62, 237
• атрофичен	37, 59, 201, 261, 347, 349, 353, 355
гастроезофагеален рефлукс	52, 62, 228, 237, 251, 281, 312
гастроентерит	294
гастроентеролог	65, 128, 281
• детски	314
гастропареза	228, 355
Гейнсвил	108
генетичен комплементарен анализ	320
генетично заболяване	315
гени, мутации	284
ГЕР, симптоми	237
Германия	74, 366
гинеколог	161, 192, 193, 281, 349
гинеколози	124
глава	
• контрол	297
• лечение	168
• поднормена обиколка при бебета и малки деца	183
• растеж (микроцефалия)	313, 314, 369
главоболие	39, 52, 360

глезени	267
гломерулна филтрация	277
глутенова	
• ентеропатия (цъолиакия)	55, 183, 347, 355
• непоносимост	172, 300
говор	162, 163, 177, 180, 183, 306, 315, 317
• говорна терапия	180, 337
• говорни проблеми	312, 316, 351
• говорни умения	295
голям трохантер	84
гонади и сперма, здраве	227
горен храносмилателен тракт	
• кървене	62
Грасбек. Ралф	227, 228
Греъм, Морис	23
гризачи с дисфункция на тестисите	227
Грийн, Ралф	266
групи с повишен риск	55
гръб, болки	32
гръбначен мозък	49, 92, 95, 98, 102, 111, 112, 114, 116, 162, 163, 172, 215, 229, 230, 250, 256, 332, 340, 348, 368
• дегенерация	111, 215, 230, 250, 256, 340, 364
• лезии	98, 114, 311, 368
• МРТ	332
• увреждане	92, 114, 369
гръден хирург	282

Гудман, Марк	70
гърчове	94, 108, 312, 320, 351
• миоклонични	161
• парциални	93

Д	
далак, уголемен	52
Дали-Юсеф	284
дванадесетопръстник	259, 338
дегенерация на	
• базални ганглии и мозъчна кора	75, 76, 77, 78, 108, 265, 328
• неврони на мозъчна кора	76
дезориентация	126, 129, 208, 349
Дейвис, Джулиан	165
Дейнс, Дж.	123
делириум	126
деменция	38, 41, 47, 50, 52, 53, 63, 69, 72, 78, 79, 99, 100, 114, 126, 129, 148, 156, 197, 207, 213, 215, 216, 235, 239, 245, 250, 255, 258, 285, 286, 287, 324, 328–330, 339, 348, 349, 352, 353, 354, 355, 362, 363, 364, 365
• алцхаймерова	74
• модел	68
• мултиинфарктна	127
• на Пик	69
• необратима	64
• пресенилна	71
• прогресивна	75
• ранна	24, 91
• сенилна	32, 71

• старческа	208
• терминална, на Алцхаймер	75
• трайна	29, 78
демиелинизация	116, 302, 348
Дентън, М. Дру	272
депресия	327
Детска болница	48
детски витамини	307
дефекти	
• генетични	136, 173, 284
• вродени	159, 162, 163, 173, 176, 177, 178, 271
дефицит на внимание и хиперактивност	183
дехидратация	151, 271, 319
Джонс Хопкинс	187, 196
диабет	37, 55, 59, 62, 66, 85, 176, 229, 249, 339
• тип I	56, 148, 152, 202, 240
• тип I или II	148, 152
диагностично свързани групи	252
дiazотен оксид, газови патрони	123
диализа	150, 152, 286
диария	51, 52, 53, 197, 251, 321, 351
дивертикулоза	237, 347
дилатация и кюртаж	192, 193, 349
дисфункция	
• автономна	108, 115
• еректилна	63, 228, 229, 231, 353, 355

• на базални ганглии	163
• на имунна система	202
• на пикочен мехур	231
• неврологична	85, 91
• чернодробна	276
диуретици	62, 272
дифузна активност на бавните вълни	295
ДНК	53, 186, 188, 190, 348
• дефекти	188
• хипометилиране	189
добавки за ретината	265
Домис, Джон	10, 269, 306
донор от метиловата група	321
Дружество за пернициозна анемия в Англия	20
дълбока венозна тромбоза	51, 52, 134, 137, 143, 240

Е	
език	
• болезнен	89
• зачервен	238
език (говор)	
• дефицити	295
• изоставане, забавяне	317
• терапия, говорна	180, 297, 337
ЕЕГ	
• абнормни данни	296
• забавена	180

екстензорен плантарен рефлекс	114
электроенцефалография	254
электромиограма	49
электромиография	95, 215
емоционален дистрес	123
емоционална нестабилност	126
ендокринолог	65, 281, 315
• детски	315
ендоцитни рецептори	284
енергия, липса	238, 351
ензимна активност	266
ензим метилмалонил CoA мутаза	136
ензимни	
• дефекти	315
• реакции	258
ентерит	37
ентероколит	365
естрогени	
• абнормни нива	223
• аномалии	190
естрогенен метаболит, възпрепятстващ рака	190
еритроцити	41, 42, 52, 63, 97, 104, 109, 111, 126, 128, 214, 236, 245, 272, 316
• уголемени	42, 52, 63, 96–97, 104, 109, 111, 126, 128, 214, 236
еритроцитен фолат	44, 45
етидронат	84
етилен гликол	175

ехокардиография	153
ехолалия	180

Ж	
желязо	66, 168, 224, 236, 245, 315, 325, 333, 339
• дефицит	104, 172, 202, 236, 255, 303, 326, 334
Жу, Б.Т.	190

З	
забавено развитие	55, 160, 263, 281, 292, 299, 304, 307, 309, 310, 314, 315, 345
заболяване на тръбите	223
забравяне, склонност	52, 114
загуба на	
• апетит	51, 53, 183, 238, 351, 356
• говор	163, 177, 183
• езикови и социални умения	262
• еластичност, кръвоносни съдове	137
• зрение	47, 52, 53, 80, 90, 91, 99, 115, 236
• зрително поле	265
• костно вещество	83
• лигавица	198
• мозъчен обем	74
• памет	41, 50, 53, 55, 69, 99, 126, 129, 208, 209, 285, 349
• периферно зрение	115
• повърхностна сетивност	114
• равновесие	39, 53
• стомашна лигавица	59, 237
• тегло	51, 52, 99, 202, 258, 349, 351, 356

• усещане за вибрации	114
• чувствителност	229
• чувство за положение на тялото	50
задържане на урина	193
задух	52, 153, 348, 351, 354, 356
замайване	235, 245, 351, 355, 360
замъгленост на ума	91
замърсяване	302
зарастване на рани, затруднено	251
затлъстяване	145, 153, 338
зрение	
• влошено	85
• възстановяване	265
• загуба	27, 47, 52, 53, 90, 91, 236
• замъглено	105, 116
• намалена острота	115
• намаляване	85
• нарушения	264, 303
• отслабено	59
• промени	51, 129
• проблеми	104, 182, 250, 264-265
• смущения	80, 91, 99
зрителен	
• контакт	179
• неврит	51, 240
• нерв, увреждане	51, 115, 264
зрителни	
• нарушения	114, 320, 348, 349, 354, 355
• нерви	114

• предизвикани (евокирани) потенциали	111-112,115, 236, 265
• пътица	115

И	
„иглички“	99, 218
идиопатична	
• инсуфициенция	202
• миелопатия	105
изкуствено осеменяване	227
измислици	126
изолевцин	319
изоставане	
• в развитието	21, 32, 38, 47, 50, 51, 182, 262, 298, 305, 306, 310, 313, 316, 320, 336, 345, 351, 368
• във физическото развитие	111, 183, 293, 294, 296, 311, 313, 319, 321, 351, 368, 369
изследване на майчиното хранене	155
илеоколит	365
илеум	36, 37, 237, 259, 277
• лигавица	284
• облъчване	347
• операция	334
• резекция частична	294, 347, 355
• терминален	217, 218, 269, 278, 363
Имерслунд, Олга	227
импотентност	52, 53, 115, 228, 229, 230, 236, 240, 349, 350, 355
имунизация	195
• с живак	103
имунна	

• реакция	354
• система	53, 54, 61, 109, 113, 186, 204, 259
инвалидност	
• доживотна	19, 293, 317, 338
• обезщетения	343
• тежка	66
• трайна	76
инвитро оплождане	223, 227
инконтиненция	52, 59, 63, 99. 207, 208, 211, 229, 348, 349, 354,355
• урина/изпражнения	51
• уринна	230, 231, 350
• фекална	228, 236
• чревна	230, 350
Институт за изследване на аутизма	179
Институт по медицина	35
институции за дългосрочни грижи	346
инсулинозависим диабет	148, 240, 356
интинова резистентност	155
интернисти	94, 228, 281
инфаркт	136
• висок хомоцистеин	134
• миокарден	51, 52, 140, 187, 240, 287
• „при родител“	139
инфекция	160
• гъбична	89
• сепсис	101
• с Giardia lamblia	196
• с рубеола	177

• с рибна тения	347
• с Helicobacter pylori	62, 201
• HIV	196
информиране на здравни работници и общественост	345
инхибитори на протонната помпа	37, 55, 62, 149, 261, 338, 339, 347, 332, 353, 356, 362, 363, 369
Исажиу, Джордж	74
истерия	126
исхемичен	
• инцидент	174
• мозъчен удар	141
исхемични атаки	
• преходни	3, 85, 137
• транзитни, симптоми	51

Й	
Йейтс, Андреа	123
Йерусалим	139

К	
Кабо	250
калиев	
• хлорид	62, 347
• дефицит	62
калиеви добавки	238
калций	
• серумен	65
• свободен	259
Канада	154, 155, 366
Кар, Дейвид	10, 107

кардиолози	138, 148
Кармел, Ралф	63
кататония	119
киселина	
• аминосалицилова	238
• мастна	136
•	
парааминосалицилова	62
• пропионова	44
• солна	187, 200, 259
• стомашна	200, 201
киселини	62, 228
• мастни	258
• нуклеинови, синтез	258
• органични	161
киселинен рефлукс	62
Кларк, Робърт	72, 73
клетъчна утилизиация	173
клонус	116
кобаламин	35, 97, 100, 115, 149, 166, 167, 170, 206, 258, 259, 262, 267, 274, 275, 277, 279
кобаламинов дефицит	177, 200, 211, 215, 217, 218, 223, 225, 227, 228, 229, 239, 240, 248, 254, 260, 261, 264, 265, 278, 280, 283, 292, 293, 310, 312, 313, 317, 319, 324
• бебета и малки деца	294-298
• диагностициране	244, 251, 266, 302-307
• критерии	258
• лечение	257, 273
• неразпознаване на	250
• оценка на риска	234, 247

• примери	299
• причини	284
• симптоми	249
• терапия	314
кобаламинов кофактор, дефекти на метаболизма	173, 321
кобалофилини	36, 112, 259
кобалт	35
кобалтов	
• атом	263
• йон	206
Коганс, Фредерик	123
когнитивен спектър	124
• нарушения	76, 114, 125, 148, 155, 324, 370
• способности	74, 75, 169
• тестове	78
• функции	117, 119
• увреждания	74, 215, 364
когнитивни	
• затруднения	120
• изменения	71, 99
Коен, Марк	174
коензими 206	
• производство на	173
коензимна форма (метил-В ₁₂)	345
коэффициент на интелигентност	72, 293, 295, 297, 299, 311, 312, 351, 368, 369
колаген	137
колеж за медицински	25, 127

сестри	
колена	267
колестипол (Colestid)	238, 272
колони на гръбначния мозък	
• задни	115
• предни	115
• странични	114, 348
колоноскопии	333
колики	294
колит язвен	56, 202
колхицин	238, 264, 347
кома	38, 40, 101, 294, 299, 311, 319, 368
комбинирана дегенерация на гръбначния мозък	92
комбинирано системно заболяване	114, 115
КТ (компютърна томография)	46, 81, 82, 153, 199, 265, 296, 297, 303, 313, 325
конверсионно разстройство	123
констипация	51, 52, 116, 228, 251, 294, 349, 351
• хронична	183
контрацептиви	147, 238, 272
контрахиран	114
контролирани вещества	258
концентрация	76, 96
координация	91, 97, 99, 102, 104, 236, 350, 364
костен мозък	348
коронарен инцидент	143

коронарна артерия	
• ангиопластика	142
• стеноза	142
коронарна болест на сърцето	51, 52, 54, 85, 134, 136, 137, 140, 145, 240
крампи	91, 96
• нощни	350
краткосрочна памет	169
креатинин	47, 263, 268, 271, 272
кръвна плазма	140
кръвно налягане	
• високо	137, 145, 149
• ниско	51
кръвни	
• аномалии	63, 236, 250
• изследвания	27, 76, 95, 171, 173, 215, 249, 315
кръвни клетки	
• абнормни бели	42
• бели	53
• здрави	53
• мегалобластни червени	15
• уголемени червени	27, 39, 128
кръвозагуба	151
кръвоносна система	85
кръвоносни съдове, увредени	137
кръвообращение	144, 242
кръвопреливане	41, 66, 333, 363
кубилин	227
куче, обучено	108

кърмене	40, 159, 161, 162, 166, 302, 308, 311, 315, 352, 356
---------	------------------------------------------------------

Л	
лапароскопска операция	218
Лебон, О.	120
левкопения	319, 348, 350, 356
леводопа	152
летаргия	131, 320
Лий, Ричард	274
лик вор	268, 276
лимфома	189, 265, 270
L-метилфолат	76, 341
лумбална стеноза	218
лупус	56, 202, 237
лутеин	265
лъчетерапия	60, 237, 262

М	
магнезий	135
Мадисън, Уисконсин	49
мазнини, прием	187
Майкъл Бенет	222
Майкъл Ганц	336
Майнът, Ричардс Джордж	36
малабсорбция	167, 261, 347, 349, 355, 365
• на кобаламин	279
• на хранителни вещества	56
• причина за	252
• синдроми на	125, 237

малка обиколка на главата	183
малки еритроцити	236
Маккъли, Килмър	111, 143
Маклийн, Уилям	88
макробиотичен режим	164, 165, 352
макроцити	52
инфилтрация	115
макроцитоза	21, 25, 26, 40, 49, 65, 116, 117, 126, 130, 156, 199, 214, 215, 219, 236, 250, 286, 295, 302, 303, 311, 316, 350, 352, 356, 358, 361, 363, 368, 370
макула, дегенерация	85, 240, 265
мания	123, 126, 129, 350, 355
маниакална депресия	120
манту	301
Марие, Роз-Мари	213
матка	39, 189, 347
мегалобластна лудост	126
медицински грижи	30, 61, 336
менингит	177
Месец на информираността за В ₁₂	345, 370
метаболит	190, 278
метаболитен панел	95
метаболитна ацидоза	176, 319
метаболитни	
• вродени нарушения	143
• изисквания	285
• изменения	255
• маркери	365

• нужди	294
• пътища на В ₁₂	174, 197, 284
метил-В ₁₂	151, 178, 189
• инжекционна терапия	333, 341, 342
• инжекции	333, 341, 342
• таблетки за смучене	345
метилтетрахидрофолат редуктаза	272, 318
метиране	189, 190, 191
метил-В ₁₂ или хидрокси В ₁₂	100
метилмалонил коензим А	319
метилмалонова ацидурия	176, 314, 318
метилмалонова киселина (ММК)	40, 42, 103, 110, 136, 266, 300, 304, 314, 354
• тест	43
метионин	135
• метаболизъм	275
• метионин синтеза, дефицит	272
• метотрексат	238, 271
• метформин (Glucophage)	55, 142, 238, 264, 301, 347
• миастения гравис, панел	95, 332
• миелин	53, 99
• образуване	113
• разграждане	340
• увреждане	100, 112
миелинова обвивка	113, 115, 119, 172

миелоневропатия	93
демиелинизираща	108, 239, 330
миелопатия	115, 197, 282, 288
миоклонични	
• гърчове	161
• потрепвания на крайниците	296
миоклонус	312, 369
микробиологични изследвания	266
микронутриенти	196, 228
микроцефалия	313, 314, 369
минитест за психичен статус	215
митохондрии	276
Мичъл, Тед	145
МС-подобни симптоми	264
мозък	27, 39, 40, 42, 53, 60, 131, 159
абнормна МРТ на	299
компютърна томография	81, 296, 297
МРТ на	49
развитие на	161, 268, 298, 303, 307
мозъчни	
• нарушения 182, 292–323	
• увреждания	29, 61, 159, 166
• тумори в детска възраст	189
моторен кортекс	163
моторика	
• загуба	163, 183
• изоставане във фина	297

• координация, фина	350
• проблеми с груба и фина	234, 293, 300
• фина	306, 317
множествена склероза	27, 31, 32, 38, 51, 54, 60, 88, 90, 91, 95, 96, 97, 99, 101–115, 132, 191, 239, 287, 320, 329, 330, 331, 342, 352, 356
мускули	
• контракции	112
• потрепване	96
• слабост	95
• спастични	51
мутаза, дефицит	319
мъжка сексуалност	228-229
мъртво раждане	163
Мърфи, Уилям Пари	36, 367

Н	
налудности	123, 126, 129, 210, 236, 350
• параноични	32
намален вътресъдов обем	271
наркотици	
• злоупотреба	123
• употреба	37, 95, 210, 258
нарушения	
• миелопролиферативни	265, 270, 348
• на съня	129
• храносмилателни	262
Национален институт по здравеопазване	37, 273
Национален институт по остаряването	121

Национална здравна служба на Уелс	20
Национално проучване на здравето и храненето (NHANES) III	155
невралгия	108, 218
неврастения	126
невролог	76, 77, 78, 88, 89, 93, 95, 101, 108, 217, 218, 234, 282, 315
неврологичен преглед	115, 214, 298
неврологична симптоматика	250
неврологични	
• аномалии	171, 225
• дефицити	93, 117, 211
• диагнози	107
• заболявания	88, 116
• изменения	46
• нарушения	91, 213
• отклонения	267
• проявления	258, 274, 287
• процедури	211
• последици	156, 192, 275
• признаци	50, 154
• проблеми	53, 81, 154, 197
• симптоми	50, 88, 90, 92, 93, 94, 101, 109, 154
• увреждания	41, 43, 46, 90, 97, 101, 104, 108, 156, 166
• усложнения	250
невромускулни разстройства	333
неврони	37, 98, 136, 302
невропатия	64

• анамнеза	82
• болезнена	48
• диабетна	27, 31, 32, 91, 101, 156, 229, 230, 255, 281, 282, 286,303, 330, 354
• диагноза	355
• лечение с	198
• медикаменти за	332, 339
• наследствена оптична, на Лебер	56, 275, 276
• неуточнена	364
• определяне вид	218
• очна	115
• периферна	218, 229, 230, 231, 235, 239, 287, 352, 364
• симптоми	54
• тежка	176, 249
• HIV	197, 286
• уремична	286
невропсихиатрични проявления	310
невротрансмитери	303
неврохирург	281
недостатъчност	
• дихателна	100
• конгестивна сърдечна	62, 67, 240, 353, 362
• незадоволителен растеж	351, 369
• сукателен рефлекс	180
незадоволително наддаване на ръст и тегло	308, 315, 351, 369
незаинтересуваност, лекари	28
незачитане на норми и права	183
непълноценно хранене	129, 178, 187, 196, 199, 200, 347

нерв троичен	218
нерви	
• възпаление	115
• на окото, зрителни	85, 114, 250
• увреждане	228, 229
нестабилност	91, 246, 355
неутрофили	42, 52
• хиперсегментирани	100, 348, 350, 356
ниацин	272
нискокалорична диета	301
нистагъм	320
Нобелова награда	36, 367
Норвегия	145, 366
нори	164
Норман, Ерик	272
Норман, Клаудия	272
нуклеотидни „тухлички“	188
Нюбрандер, Д.	178, 300

О	
обоняние	129, 303, 350
обсесия от определени предмети	299
обсесивно-компулсивни симптоми	123
обучителни затруднения	27, 168, 170, 171, 183
общопрактикуващи лекари	94, 128, 148, 228, 282
объркване	52, 58, 64, 69, 91, 126, 129, 211, 286
овалоцити	52
ограничена самостоятелност	346
окисление	206

оклузивни съдови заболявания	348, 352, 353, 356
окултно злокачествено заболяване	282
оксиданти	166
омепразол	238, 347
операция	206
• бариатрична	55, 355
• гастроинтестинална	365
• за дискова херния	214
• за Крон	218
• за перде на очите	217
• за рак на кожата	214
• за смяна на тазобедрена става	215
• козметична	32, 214
• на гърба	218
• на илеума	334
• на шията или гръбначния стълб	357
• стомашна	37, 55
• стомашно-чревна	217, 219, 301
• хирургична	37, 82
• чревна	55
опитване на нови неща	179
оптична хиазма	264
Орландо	107
оротична ацидурия	263
ортопеди	257
ортостатична хипотензия	51, 351, 354, 356
осеви цилиндри	115
Ослър, Уилям	250, 284, 285
остеобласти	52, 84, 172, 349
• потисната активност	52, 349

остеопороза	51, 52, 83–85, 148, 172, 251, 349
остра промиелоцитна левкемия	270
отделяне на плацентата	224
оток	115, 234

П	
падане	29, 52, 79–83, 256, 288, 326–327, 339
• програми за превенция	345
• травми	326-327
палпитации	51, 348
паническо разстройство	63
параноя	50, 69, 99, 102, 120, 121, 126, 129, 248, 281, 303, 327, 350, 355
параноична психоза	127, 365
Паркинсон	51, 67, 75, 78, 85, 93, 108, 330, 353
• диагноза	355
• ранен	27
паркинсонизъм	108
• начален	93
панкреасни протеази	36
панцитопения	313, 320, 321, 348, 350, 370
парализа	31, 47, 51, 52, 81, 91, 92, 101, 123, 171, 207, 213, 214, 216, 263, 285, 287, 348, 350
параплегия	114, 215
парестезия	91, 95, 107, 114, 208, 243, 285, 348, 349
париетални клетки	187, 200, 259, 349
педиатри	166
педиатричен дефицит на В ₁₂	301, 313

педиатрично отделение	316
Пеинда Гари	101
пепсин	35, 200, 201, 259
пептична язва	62
первазивно разстройство на развитието	309
перимакуларна дегенерация	320
периферна артериална болест	136
периферни нерви	258
Перна, Алесандра	151
пернициозна анемия	21, 24, 26, 27, 36, 39, 40, 54, 60, 63, 74, 84, 89, 90, 102, 103, 108, 109, 116, 120, 121, 123, 126, 139, 163, 166, 186, 200, 202, 262, 347
• диагностициране	201
• термин	251
• фамилна анамнеза	55, 352, 356, 358
• ювенилна	26
перорален уридин	263
пикочен мехур	
• неврогенен	349
• хиперактивен	228
пикочно-полова система	52
пирамидални	
• пътища	163
• симптоми	108
пиримидин, метаболизъм	263

писане, затруднения	85, 182
плазмен протеин	259
плаки	
• образуване	73, 137, 72, 187
• химични отлагания	72
плод	
• нервална тръба, дефекти	148
• растеж на	173
поведение	78, 120
• агресивно	129
• на лекаря	245
• нарушения	163
• насилствено	350, 355
• неуместно сексуално	129
• основни правила за	244
• психотично	60
• ритуалиетично	177
• странно	210
повишен	
• корпускуларен обем на еритроцитите	272
• среден обем на еритроцитите	316
повишена	
• ММК в урината	43, 45, 47, 66, 110, 125, 182, 242, 271, 272, 273, 304–305, 306, 325, 354, 365
• ширина на	316

еритроцитното разпределение	
повръщане	175, 228, 230, 294, 320
• често	294
подагра	62
подбедрици, странно усещане	96
подкожни инжекции	274
подостра комбинирана дегенерация на	92, 102, 111, 114, 115
• гръбначния мозък	225, 250, 256, 340, 364
• гръбначния стълб	172, 193, 215
подуване	200, 228, 230
• след консумация	51
поликистозни яйчници	222
полиневропатия	
• възпалителна	91, 239, 330, 352
• демиелинизираща	91
• имунна	108
полицитемия	240
полицитемия вера	270
посивяване на косата, преждевременно	52, 351
постоперативни	
• неврологични дефицити	79, 211, 213
• проблеми	211
постпартална	
• депресия	350,352

• психоза	350, 352
походка, проблеми	99, 354, 361
преглъщане, проблеми	279, 294
предразсъдъци от миналото	362
пreekлампися	54, 149, 150, 224
преждевременно раждане	173, 368
придобито мозъчно увреждане вследствие дефицит на B ₁₂	317
производство на	
• мастна киселина	136
• невротрансмитери	303
• стомашни киселини	200
пролиферация костен мозък	349
промени	
• психични	39, 182, 354, 361
• в настроението	114, 170
• в характера	41, 50, 53, 69, 129, 236, 355
пространствена ориентация	169
протеини	35, 36, 37, 59, 112, 135, 164, 259, 261, 266, 277, 284, 321, 338
• ограничаване	35
противогрипни ваксини	301-302
профил	

• за органични киселини	161
• липиден, за холестерол	148, 149, 325
психиатри	119, 132
психиатрична оценка	132, 249
психиатрични	
• болници	94, 95, 96, 130, 131
• заболявания 127, 130, 210, 239, 355	
• клиники	127, 128, 130, 285, 324, 326, 327, 344, 363
• медикаменти	328, 355
• пациенти	126, 128, 131, 132, 249, 363
• разстройства	171, 287, 352, 353, 362
• симптоми	91, 124, 127, 129, 132, 210, 264
психични	
• заболявания	38, 52, 120, 126, 128, 130, 132, 156, 250, 327, 345
• изменения	50, 250, 280, 340, 352, 355, 364
• нарушения	119-133
• признаци дефицит на В ₁₂	114
• проблеми	27, 125, 327
• промени	39, 182, 354, 361
• признаци дефицит на В ₁₂	114
• разстройства	215
• симптоми	74, 123, 125, 127, 170, 172, 236, 250, 327
• увреждания	48, 207
психично	

• влошаване	208
• здраве, специалисти	310, 344
• равновесие	125
психоза	3, 31, 47, 52, 53, 63, 66, 91, 99, 102, 114, 119, 122, 123, 125, 127, 130, 176, 236, 250, 264, 281, 303, 344, 348, 350, 352, 355, 365, 385
психолози	108, 180
психомоторно изоставане	299
психотични симптоми	131
психотропни медикаменти	257, 327
псориазис	271
пълен дефицит на ензима метил- малонил СоА мутаза	318
пълна кръвна картина	95, 127, 209, 286, 308, 325

Р	
равновесие	
• загуба	52
• затруднено	128, 214, 288
• нарушено	63, 250
• проблеми	24, 32, 39, 53, 96, 107, 114, 116, 119, 211, 214, 349, 354, 355
разбиране	179
раздразнителност	50, 95, 96, 126, 129, 182, 183, 295, 350, 351, 355, 369
радикулопатия	240, 258, 353

радиоимунни анализи	266
радиоимунологичен анализ	321
райски газ (диазотен оксид)	37, 55, 103, 137, 206, 210, 211, 212, 238, 264, 302
рак	
• бели дробове	334
• гърда	187
• кожа, операция	214
• панкреас	189
• повишен риск	52
• стомашно-чревен тракт	262
• устна кухина	188
ранитидин (Zantac)	238
ревматоиден артрит	237
регрес, моторно развитие	311
рентген	325
• облъчване	227
репродуктивна система	223, 285
рестеноза	142
рефлекс за търсене	180
рефлекси	
• анормални	114
• забавени	59
рецептори за усвояване на В ₁₂	
• ендоцитни	284
• на клетки	259

• протеинови	259
Римланд, Бърнард	9, 11, 179
Риналдо, Пиеро	175, 176
рисперидон (Risperadol)	93
Робишелт-Робингс, Фрида	36
Роленс, Рик	298
Роуч, Стив	88, 276
Рохас Фернандес	279
рубеола, пренатална инфекция	177

С	
самонараняване	177, 303
Сан Франциско	95
Сараван, Понуеами	155
Световен ден на информираността за В ₁₂	345
световъртеж	39, 63, 91, 211, 218, 235, 247, 250, 281, 286, 288, 303, 349, 354, 355, 364
семенни каналчета	227
сепсис, пreekлампися	224
серумен В ₁₂	46, 49, 64, 67, 70, 75, 76, 78, 80, 100, 116, 125, 127, 132, 145, 161, 269, 303, 304, 305, 345, 364
• изследване	93, 145
• нива	61, 70, 165, 262, 267, 270, 306, 358
• сива зона	73, 93, 97, 125, 126, 304, 305, 364

серумна ММК	73, 93, 125, 145, 305
синдром	
• Аспертер	178
• Гилен-Баре	91, 95, 101
• Даун	183
• дефицит на В ₁₂	213
• Имерслунд-Грасбек	347
• малабсорбция	125, 237, 347, 355
• неспокойния крак	353, 355
• остър коронарен	256
• придобита имунна недостатъчност	196, 239
• раздразнено черво	237, 355
• раздразнено дебело черво	55, 108
• Рей	176
• Рет	160
• скъсено черво	294
• сляпа бримка	37, 262, 347
• токсичен (хомоцистеинов)	15
• треперещия крак	91
• хронична умора	31, 91, 240, 353, 356
• Цьолингер-Елисон	338, 348, 356
синкоп	280, 351, 354, 357, 359, 361, 364

системен лупус еритематозис	271
склероза амиотрофична латерална	90, 91, 330
скорбут	34
слабост	38, 39, 41, 49, 50, 51–54, 79, 82, 91, 92, 95, 96, 97, 101, 105, 114, 116, 153, 171, 198, 211, 235, 238, 245, 246, 249, 250, 251, 258, 263, 264, 280, 285, 296, 312, 315, 321, 348, 349, 351, 354, 355, 356, 357, 359, 360, 361, 364, 369
• в крайниците	91,114, 250, 348
• в краката	50, 90, 105, 116, 235
• в ръката	50, 92, 235
• мускулна	91, 96,
слепота	85, 91, 104, 123, 171
слух, проблеми	303
смъртоносна мимикрия	88-118
солна киселина	
• в стомаха	35
• клетки, произвеждащи	37
Соломон, изследване	268
Соломон, Лорънс	267
социализация	174, 312, 315, 351, 369
социални работници	346
социално общуване	177, 295
социално поведенчески	177

проблеми	
спазми	96, 198
спастичност на мускулите	114
Спенс, Дейвид	282, 283, 284
сперматозоиди	221, 226, 227
• брой	226, 227
• подвижност	221, 226
спешно отделение	13, 39, 49, 58, 65, 80, 81, 100, 105, 106, 108, 109, 116, 124, 128, 129, 130, 131, 146, 148, 175, 198, 210, 245, 246, 249, 260, 261, 280
СПИН	196-199, 202, 229, 239, 249, 286, 353, 336
спина бифида	41, 42, 162
• окултна	613
спинален дисрафизъм	313
спинална стеноза	108, 357
спиноталамични пътища	114, 348
спирулина	35, 164
среден обем на еритроцитите	316
стеноза на сънната артерия	137
стероиди	89, 103, 104
стоматологична интервенция	172, 206, 288
стоматологични	
• операции	183
• процедури	55, 308
стомашни киселини	59

• лекарства	60, 338
• намаляване	197, 198, 200, 237, 347
• нива намалени	59, 261
• недостиг	339, 353, 355
секреция, понижена	39
стомашно-чревен кръвоизлив	245, 333
стомашно-чревна система	349
стомашно-чревни	
• заболявания	172
• кръвоизливи	334
• нарушения	281
• образувания	237
• операции	144, 262, 352, 353
• проблеми	37, 51, 212, 308
• рискове от	216-220
Стоун, Кейти	83, 193, 325
стрес	103
стресова реакция, преувеличена	295
стомах	35, 187
• рак на стомаха	39, 54, 186, 201
• резекция на стомаха, пълна	37
• подуване	228
структурни аномалии	296
Стюарт, Джефри	15, 260, 261
стъпало	
• травма	108

• фрактури	80
субарахноидални пространства	296
субдурален хематом	39
суициден опит	123
• мисли	123, 129
• наклонности	183
• намерения	355
сукцинил коензим А	136, 319, 320
суровоядство	301
сухожилия, рефлекс	114
съдово	
• заболяване	147
• нарушение, оклузивно	240
сънливост	50, 171, 175, 183, 294, 295
сърдечен байпас	209, 212
сърдечни заболявания	54, 64, 134–158, 190, 258
сърдечносъдов риск	145, 152
сърдечносъдова медицина	146
сърдечносъдова система	54, 60, 134, 138, 285
сърдечносъдови	
• заболявания	44, 134, 137, 139, 141, 143, 144, 145, 146, 151
• инциденти	143
• проблеми	143, 153

сърдечносъдово	
• здраве	144
• усложнение при бременна	149

Т	
тазови органи, възпалителни заболявания	60, 222
таласемия	55, 104, 303
тегло, загуба	51, 52, 99
темпех	35, 164, 262, 301
тения рибна	347, 356
терминален илеум	217, 269
тест на Шилинг	354
тетанус и дифтерия	301
тиазидни диуретици	272
тикове	183
тимерозал	308
тинутус	51, 238, 351, 356
тиреоидит на Хашимото	56, 192, 237, 352
торс, затлъстяване	50, 91, 155, 214, 349, 355
транскобаламин	44
транскобаламин I, дефицит	271
транскобаламин II	36, 43, 111, 259, 270, 283, 284, 320
• дефицит	347
транскобаламин — кобаламин комплекс	44
трансметилиране на аминокиселини	258
транспортен протеин	320
трансулфурация	135

тревожност	60, 63, 128, 129, 132, 355
тревожно разстройство	183
тремор	31, 51, 52, 63, 82, 85, 92, 99, 102, 192
• есенциален	91, 191
• на ръцете	92
треонин	319
тригеминална невралгия	217
тромаво ходене	235
тромби	
• в белите дробове	85
• в долната част на левия бял дроб	153
• големи	154
тромбоемболизъм	287
тромбоцитопения	240, 350, 356, 370
тромботични инциденти	137, 286
трудотерапия	297, 325, 337
туберкулоза	62
тумор	
• коремен	212
тумори	160
• невроендокринни	201
• гастриноми	201
ТС I	111, 321
ТС II	111, 259, 320, 321
ТС III	111, 321
тъкани, възстановяване	34, 115, 135, 269, 276, 285
тънко черво	356
• бактериален свръхрастеж в	237, 261, 265, 301, 356
тютюн	140, 145, 189, 302
тютюнопушене	145, 302

У	
убийство	122, 175
Уилямс, Уилям	101
Уипъл, Джордж Хойт	38
умора	351
умствено изоставане	162, 167, 183, 225, 281, 293, 297, 311, 312, 314, 319, 351, 368, 369
Университет „Бен Гурион“	122, 224
Университет „Гъфтс“	33
Университет на Индиана, Медицински факултет	283
Университет на Мичиган	313
Университет на Синсинати, Медицински колеж	272
Уокър, Сидни	130
Уолд, Дейвид	140
уремичен токсин	151
уриниране, затруднено начало	230
уролози	228

Ф	
фактори	
• коронарни рискови	140
• общи рискови	237
• рискови фактори	82, 83, 84, 136, 140, 141, 145, 146, 152, 153, 167, 212, 239, 254, 260, 262, 301
Федерална агенция по храните и лекарствата	302
Фенитоин	238, 347

(Dilantin)	
фенобарбитал	238
фибромиалгия	240, 281, 353
физиотерапия	81,108, 208, 297, 325
физиотерапевтичен	
• сеанс	327
• център	154
физическа активност	187
фиксиране върху въртящи се предмети	299
Финландия	69, 366
фитохимикали	166
Флорида	107, 108, 246
флуидна интелигентност	169, 170
фолат	41, 73, 134, 138–139, 142, 150, 188, 189, 190
• дефицит	44, 121, 125, 144, 178, 190, 270
фолиева киселина	41, 63, 89, 102, 104, 128, 138, 139, 141, 142, 145, 156, 162, 178, 188, 189, 224, 259, 263, 302, 303, 311, 333, 336, 339, 341, 368
• блокиране	187
• терапия с	356
Франкъл, Пол	190
функция	
• бъбречна нормална	149
бъбречна увредена	138, 271
• ендометриална	223
• имунна	202
• лява камера,	153

сърце, намалена	
• лява камера, сърце, нормална	154
• мозъчна	254
• тестиси	226
• щитовидна жлеза	56, 202, 239
Фърман, Джоел	173

Х	
халюцинации	50, 123, 126, 129, 236, 303, 327, 350, 355
• нощни	122
• страхови	122
хаптокорин	44
Харвард, Медицински факултет	22, 91, 143
Хектор, Мелвин	126
хематолог	222, 246, 358
хематологична реакция	278
хематологични	
• изменения	46
• изследвания	272
• отклонения	76, 267, 369
• признаци	236, 255
• процеси	258
• проблеми	268
• проявления	257
• усложнения	248
хемоглобин, нисък	236
хемодиализа	151, 240, 352, 357
хепатит	240, 270
хепатомегалия	295, 319, 348, 349, 351, 356

Хермеш, Х.	126
хиазмален скотом	265
хиазмални дефекти	265
лезии	264
хиатална херния	62
хидратация	268
хидрокси В ₁₂	100, 178
хидроксикобаламин	150, 174, 180, 181, 182, 273, 275, 276, 277, 278, 300, 306, 321, 328
Хийт, Томас	89
химиотерапия	333, 334, 336, 352, 356
хиперактивност	177, 183
хиперлипидемия	153
хиперметиране	189
хиперпигментация	52
хиперсегментирани неутрофили	52, 100, 348, 350, 356
хипертиреоидизъм	97, 348
хиперхомоцистинемия	149, 150, 165, 190, 240, 287, 348, 354
хипогамаглобулинемия	202, 237, 321
хипогликемия	319
хипопигментни петна	183
хипотиреоидизъм	128, 271, 326
хипотония	293, 295, 296, 312, 316, 351, 369
• ортостатична	80, 288
• мускулна	319
хирургични процедури	210
хистеректомия	39, 192, 349
хлоралхидрат	270
Хобхан, Джони	211
ходене	3, 59, 64, 80, 82, 96, 97, 114, 175, 182, 209,

	212, 230
• на пръсти	299
холестерол	137, 144
• висок	134, 145
• измерване	326
• липидни профили за	148
• повишен	62, 153
• понижаване	149
холестирамин (Questran)	347
холотранскобаламин (HoloTC)	42, 43, 44, 45, 47, 75, 93, 100, 104, 110, 266, 269, 305, 325, 354
Холоуей, Катрин	207, 211
хомоцистеин	44, 47, 111, 120, 140, 276, 321
• връзка със сърдечносъдови заболявания	44
• изследване	72, 73
• метаболизъм	284
хомоцистинемия	149, 287, 320, 348, 354
хомоцистинурия	174, 318, 321
хореоатетозни движения	296
хормонални	
• проблеми	222
• терапии	222
хормонално злокачествено заболяване	190
хосписи	20, 82, 288, 324, 344, 345
Хочкис, Джон	91, 92
храна, прием	135, 339
хранителен	

• дефицит при майката	160, 311
• режим	122
хранителни	
• алергии	183
• дефицити	172, 178
• добавки	60, 265
• навици	66, 126, 301
• разстройства	55, 103, 302, 308, 347
храносмилане, лошо	51, 52, 60, 251, 349
храносмилателна система	52, 217, 237
• на животните	35
хроматография	110, 176
• газова	272
хромозоми	189

Ц	
цвят на кожата	52,183, 238
цезарово сечение	308
Центрове за контрол и превенция на болестите	248
цервикална дисплазия	238, 349, 356
церебрална	
• дегенерация	364
• парализа	160, 183, 181, 310
церебрални	
• вентрикули, разширение	296
• лезии	311
• съдови инциденти (инсулти)	51, 85
церебрални и пирамидални симптоми	108

цианид	275, 276, 302
• отравяне	275
цианокобаламин	56, 96, 116, 145, 155, 234, 243, 273, 275, 276–279, 307, 341, 342, 345, 367
цинк	196
цистатионин-бета синтетаза, дефицит	272, 318, 321
цитозол	276
цитонамазка	191, 192, 193, 202, 238
• абнормни данни от	191
цъолиакия (глутенова ентеропатия)	37, 55, 125, 183, 200, 237, 262, 281, 294, 297, 300, 301, 311, 355, 368

Ч	
Чанди, дейност	21, 22, 23, 269, 270
частичен дефицит на ензима метилмалонил СоА мутаза	318
черен дроб	
• уголемен	52
• храна	36, 126, 367
• цироза	62
чернодробно заболяване	270, 347, 356
човешки папилома вирус (HPV)	188
Чой, Санг-Ун	189
чревен байпас	128
чревна флора	44

Ш	
шизофрения	27, 120, 123, 183, 236
• симптоми	55
шийка на матката	347

• абнормни клетки	39
• клетки на лигавица	191, 192
• кръвни аномалии, влияние	54
• рак	188, 189
• фрактура, цена	81
шийна спондилоза	240
Шилинг, Робърт	89, 100, 101, 272, 297, 354
шия	
• болки	208
• операции	357
шум в ушите	51

Щ	
щитовидна жлеза	56, 152, 183, 202, 237, 239, 356
• заболяване	237, 239
• нарушение	183

Ю	
Южна Африка	123, 366

Я	
Яджник, Читранджан С.	155
язва	37, 62, 237, 355
Япония	151, 189, 226, 366
ярост	178

ЗАСЛУГИ

Имате удоволствието да четете тази книга благодарение на *Моята библиотека* и нейните всеотдайни помощници.

МОЯТА БИБЛИОТЕКА



<http://chitanka.info>

Вие също можете да помогнете за обогатяването на *Моята библиотека*. Посетете **работното ателие**, за да научите повече.