

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.10.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ
ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

КЕНДЖАЕВА КАМИЛА ШАМУХТАРОВНА

**ДИАБЕТИК ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА
ВИТАМИН В12 ЕТИШМОВЧИЛИГИНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЁТФАНЛАРИБЎЙИЧАФАЛСАФАДОКТОРИ(PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ–2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси ва автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Кенджаева Камила Шамухтаровна

Диабетик полинейропатия билан оғриган
беморларда витамин В12 етишмовчилигининг
клиник аҳамияти.....

3

Кенджаева Камила Шамухтаровна

Клиническое значение дефицита витамина
В12 у пациентов с диабетической
полинейропатией.....

2
9

Kendjaeva Kamila Shamukhtarovna

Clinical significance of vitamin B12 deficiency
in patients with diabetic
polyneuropathy.....

5
7

Эълонқилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....

60

АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВНОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.10.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВНОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ

КЕНДЖАЕВА КАМИЛА ШАМУХТАРОВНА

**ДИАБЕТИК ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА
ВИТАМИН В12 ЕТИШМОВЧИЛИГИНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2023.2.PhD/Tib3490 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати учтилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.endomarkaz.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Хайдарова Феруза Алимовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Рахимова Гульнора Нишановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Камалов Тельман Туляганович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Ташкент давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.06/2025.27.12.Tib.10.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2026 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: info@endomarkaz.uz).

Диссертация билан Академик Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100125, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 56-уй. Тел/факс: (+99871)262-27-02).

Диссертация автореферати 2026 йил «_____» _____ датарқатилди.
(2026 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

З.Ю. Халип

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раҳбари
тиббиёт фанлари доктори, профессор

У.А. Мирсанов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий қотиб
тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (философия)

А.В. Алмиров

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раҳбари
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ(фалсафадоктори(PhD)диссертациясианнотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда витамин В12 етишмовчилиги периферик асаб тизимининг шикастланишини кучайтирувчи муҳим омил ҳисобланади. Витамин В12 (кобаламин) ДНК синтези, нормал гемопоез ҳамда периферик ва марказий асаб тизими фаолиятини сақлаб туриш учун зарурдир. Қандли диабет 2-турни даволашда биринчи қатор препарати сифатида метформиннинг кенг қўлланилишини ҳисобга олган ҳолда, витамин В12 етишмовчилигини ўрганишнинг долзарблиги янада ортади. Чунки ушбу ҳолат беморларнинг сезиларли қисмида ривожланади, гомоцистеин алмашинувининг бузилишига олиб келади ва нейропатия, анемия ҳамда юрак-қон томир асоратлари хавфини оширади. Метформиннинг самарадорлиги ва хавфсизлиги исботланган бўлишига қарамадан, уни узоқ муддат қабул қилиш витамин В12 етишмовчилигининг 5,8% дан 52% гача ривожланиши билан кечади, бу эса турли тадқиқотларда қўлланилган диагностика мезонларидаги фарқлар билан изоҳланади. Етишмовчилик хавфи беморларнинг ёши, препарат дозасининг ошиши ва даволаш давомийлиги билан ортади. Клиник белгилари, одатда, 5–10 йил давомида ривожланса-да, сўрилишнинг бузилиши метформин қабул қилинганидан кейин 4–6 ой ўтиб ҳам пайдо бўлиши мумкин. Шу билан бирга, витамин В12 етишмовчилигининг юқори тарқалганлиги ва потенциал оғир оқибатларига қарамадан, ҳозирги кунга қадар қандли диабет 2-тур билан оғриган беморларда витамин В12 етишмовчилигини диагностикаси, даволаш ва скринингдан ўтказиш бўйича ягона халқаро тавсиялар мавжуд эмас. Шундай қилиб, В12 етишмовчилигининг аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда, диабетик полиневропатияни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш замонавий эндокринологиянинг муҳим клиник вазифаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда диабетик полиневропатия ва В12 етишмовчилигининг ўзаротаъсири муаммоси бўйича қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда витамин В12 етишмовчилигининг клиник ва нейрофизиологик аҳамиятини баҳолаш, хавф омилларини аниқлаш, мониторингини оптималлаштириш ҳамда коррекция усулларини асослаш, диабетни даволашда диетотерапия, нутритив қўллаб-қувватлаш ва шахсийлаштирилган ёндашувни ривожлантириш, В12 етишмовчилигини скрининги қилиш алгоритмларини ишлаб чиқишга қаратилган тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, аҳолини ижтимоий ҳимоялаш ва тиббий хизматни жаҳон стандартларига мослаштириш бўйича кенг қўламли тадбирлар олиб борилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги

Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устивор йўналишига мувофиқ «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»¹. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, турли касалликларнинг аҳоли ўртасида тарқалишини олдини олиш, тиббий хизмат даражасини янги босқичга кўтариш, илғор технологияларни татбиқ этиш ҳамда самарали даволаш ва олдини олиш усуллари ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистон тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги ПҚ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2022 йил 1 январдаги ПҚ-102-сон «Эндокринология хизмати кўламларини кенгайтириш ва такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Мавзунинг ўрганилганлик даражаси. Қандли диабет (ҚД) билан оғриган беморларда витамин В12 етишмовчилиги муаммоси етарлича кенг ўрганилган. Замонавий тадқиқотлар витамин В12 етишмовчилиги гомоцистеин ва метилмалон кислотаси даражасининг ошиши, метионин ва фолий кислотаси миқдорининг камайиши билан кечишини тасдиқлайди, бу эса кобаламиннинг функционал етишмовчилигини акс эттиради. Биокимёвий бузилишлар клиник белгилардан олдин юзага келади ва улар мегалобласт анемия, сенсор полинейропатия, фуникуляр миелоз, парестезиялар, атаксия ҳамда когнитив бузилишларни ўз ичига олади (Baumann M. et al., 2019; Singh R. et al., 2021). Глобал тадқиқотлар шуни кўрсатадики, метформинни узоқ муддат қабул қилишда витамин В12 етишмовчилиги частотаси 5,8% дан 52% гача учрайди, хавф эса бемор ёшининг ортиши, препарат дозаси ва терапия давомийлиги билан кучаяди. Бунда клиник белгилар даволаш бошланганидан кейин фақат 5–10 йил ўтгач ривожланиши мумкин (Peixoto V. et al., 2023; Li J. et al., 2022). Кўплаб тадқиқотлар мавжуд бўлишига қарамасдан, ҳозирга қадар ҚД билан оғриган беморларда витамин В12 етишмовчилигини диагностикаси, даволаш ва скрининги бўйича ягона халқаро тавсиялар ишлаб чиқилмаган. Гомоцистеин ва метилмалон кислотаси каби лаборатор маркерларнинг қўлланилиши стандартлаштирилган усуллар ва бирхиллаштирилган

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

референс қийматлар мавжуд эмаслиги, шунингдек таҳлилларнинг юқори қиймати билан чекланган (Singh R. et al., 2021; Аметов А.С. ва бошқ., 2021). Клиник тадқиқотлар витамин В12 ўринбосор терапияси диабетик нейропатияда оғрик ва парестезиялар ифодаланишини камайтиришда самарали эканини тасдиқлайди (Cassinadane A.V. et al., 2022).

Ўзбекистонда диабетик нейропатияда В12 етишмовчилигининг клиник аҳамиятига (Хайдарова Ф.А. ва бошқалар, 2025), уни эрта (Мамасаидов Ж.Т. ва бошқалар, 2026) ташхислаш бўйича комплекс ўрганишга (Умирова С.М., 2024) бағишланган катор тадқиқотлар мавжуд. Бироқ, маҳаллий адабиётларда В12 витамини етишмовчилигининг диабетик полинейропатиянинг кечиши ва оғирлигига таъсирини тизимли равишда баҳолайдиган деярли комплекс клиник тадқиқотлар мавжуд эмас.

Шу билан бирга, клиник белгилари ривожланишидан олдин витамин В12 ни профилактик ва унинг оптимал терапевтик дозаларини белгилаш масалалари етарли ҳал этилмаган, бу эса кўшимча тадқиқотлар ўтказиш ва ягона клиник тавсияларни ишлаб чиқиш зарурлигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий ташкилотнинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлилиги. Диссертация тадқиқоти академик Ё.Х.Тўрақулов Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий марказининг имлий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади қандли диабет 2-тур билан оғриган беморларда витамин В12 етишмовчилигининг клиник аҳамиятини, унинг диабетик полинейропатиянинг ривожланиши ва оғирлик даражасига кўшган ҳиссасини баҳолаш, шунингдек гликемияни назорат қилувчи терапия фонида витамин В12 етишмовчилигини мониторинг қилиш ва коррекциялашга қаратилган.

Тадқиқот вазифалари:

қандли диабет 2 тур билан оғриган беморларда витамин В12 етишмовчилигининг частотасини аниқлаш ва витамин В12 даражаси турлича бўлган беморларнинг клиник-лаборатор хусусиятларини тавсифлаш;

витамин В12 етишмовчилигининг диабетик полинейропатия ҳамда когнитив бузилишларнинг мавжудлиги, клиник ифодаланиши ва оғирлик даражаси билан боғлиқлигини клиник шкалалар ва нейрофизиологик текширув маълумотлари асосида баҳолаш;

гликемияни назорат қилувчи терапиянинг, жумладан метформинни қабул қилиш давомийлигининг, витамин В12 даражаси ва унинг етишмовчилиги ривожланиш хавфига таъсирини таҳлил қилиш;

диабетик полинейропатия билан оғриган беморларда витамин В12 етишмовчилигининг метаболик маркерлари (гомоцистеин, метилмалон кислотаси)нинг диагностик ва клиник аҳамиятини баҳолаш;

витами́н В12 етишмовчилиги коррекцияси фонида диабетик полинейропатия ва когнитив бузилишларнинг клиник ва нейрофизиологик кўрсаткичларини динамикасини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 1 босқичда - 2024 йил давомида ҚД билан беморларнинг мурожаатлари асосида танланган турли касаллик давомийлигига эга бўлган 145 нафар бемор; 2 босқичда -80 нафар беморда танқислик бартараф этилишидан олдин ва кейин нейрофизиологик кўрсаткичларни баҳолаб, уларни проспектив тарзда кузатдик.

Тадқиқот предметини биокимёвий ва гормонал тадқиқотлар ўтказиш учун қон зардоби ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Қўйилган вазифаларни амалга оширишда умумклиник, биокимёвий, иммунохимик, инструментал ва статистик таҳлил усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

витами́н В12 етишмовчилиги диабетик полинейропатияда периферик нервларнинг яққолроқ нейрофизиологик бузилишларга олиб келиши, яъни нерв импульсини ўтказиш тезлигининг пасайиши ва М-жавоб амплитудасининг камайиши билан намоён бўлиши аниқланган;

диабетик полинейропатия билан оғриган беморларда витамин В12 етишмовчилигини коррекция қилиш натижасида стимуляцион электронейромиография кўрсаткичларининг ишончли яхшиланиши ва периферик нервлар функционал ҳолатининг қисман тикланиши исботланган;

қон зардобидаги витамин В12 даражаси билан диабетик полинейропатиянинг клиник ва нейрофизиологик намоён бўлишларининг оғирлик даражаси ўртасида корреляцион боғлиқлик ўрганилиб, уни диагностик ва прогностик маркер сифатида қўллаш мумкинлиги асосланган;

диабетик полинейропатияни эрта диагностикаси ва даволаш самарадорлигини мониторинг қилиш алгоритмига витамин В12 даражасини аниқлаш ҳамда стимуляцион электронейромиографияни кiritишнинг мақсадга мувофиқлиги илмий жиҳатдан асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

қандли диабет 2 тури билан касалланган беморларда витамин В12 етишмовчилигини эрта аниқлаш ва скрининг алгоритмининг оптимизация қилиш, шу орқали неврологик ва когнитив барвақт аниқлаш имконини берган;

метформин қабул қилувчи беморларнинг хавф даражасини аниқлаш ва уларни тартибли мониторинг қилиш, шунингдек, витамин В12 етишмовчилигини даволаш ва диабетик периферик нейропатиянинг ривожланиш хавфини камайтириши асосланган;

витами́н В12 даражаси, гомоцистеин ва нейромиографик кўрсаткичларга асосланган индивидуаллаштирилган даволаш режаларини ишлаб чиқиш неврологик ва когнитив асоратларни ўз вақтида олдини олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи умумклиник, биокимёвий, гормонал, инструментал текширув ва статистиктаҳлиллар, халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлигини, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти қандли диабет 2 турда витамин В12 етишмовчилиги периферик, когнитив ва асаб тизим соҳаларни қамраб олувчи мультисистем бузилиш ҳисобланади, витамин В12 етишмовчилигини ўз вақтида аниқлаш ва коррекция қилиш нафақат диабетик нейропатиянинг ифодалашда даражасини, балки когнитив кўрсаткичларни яхшилаш, астения даражасини пасайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти метформин қабул қилаётган беморларда, айниқса неврологик симптомлар ёки витамин В12 етишмовчилигининг бошқа белгилари мавжуд бўлган ҳолларда, витамин В12 даражасини даврий равишда назорат қилиш тавсия этилган, айрим ҳолларда витамин В12 етишмовчилигининг олдини олиш мақсадида ушбу витаминни мунтазам равишда қўллаш тавсия қилиниши мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши.

Диабетик полинейропатия билан оғриган беморларда витамин В12 етишмовчилигининг клиник аҳамияти бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: витамин В12 етишмовчилиги диабетик полинейропатияда периферик нервларнинг яққолроқ нейрофизиологик бузилишларга олиб келиши, яъни нерв импульсини ўтказиш тезлигининг пасайиши ва М-жавоб амплитудасининг камайиши билан намоён бўлиши аниқланганлиги бўйича таклифлар академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий кенгаши томонидан 2025 йил 4 мартда 2-сон билан тасдиқланган «Метформин қабул қилаётган қандли диабет 2 тур беморларида витамин В12 етишмовчилиги ва қўшимча витамин В12 қабул қилишга бўлган эҳтиёжни қондириш» услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали бўйича 14.03.2025 йилдаги 21-н-сон ҳамда академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали бўйича 28.03.2025 йилдаги 55-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник

кенгашининг 2026 йил 12 январдаги 01/53-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* витамин В12 етишмовчилигини эрта аниқлаш орқали диабетик полинейропатия асоратлари (яралар, инфекциялар, ампутациялар) частотасини 20–30% га камайтириш, шошилиш тиббий ёрдамга мурожаатлар сонини қисқартириш, беморларнинг даволашга бўлган мойиллигини ошириш ҳамда меҳнатга лаёқатли ёшдаги шахслар орасида ногиронлик даражасини пасайтиришда намоён бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун йилига сарфланадиган 7440000–9800000 сўм миқдорида маблағлар Витамин В12 етишмовчилигини эрта диагностика қилиш ва коррекциялаш орқали диабетик полинейропатия асоратларини олдини олиш, қўшимча неврологик консултациялар, текширувлар ва қиммат симптоматик препаратларга бўлган эҳтиёжни камайтириш натижасида иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: диабетик полинейропатия билан оғриган беморларда витамин В12 етишмовчилигини коррекция қилиш натижасида стимуляцион электронейромиография кўрсаткичларининг ишончли яхшиланиши ва периферик нервлар функционал ҳолатининг қисман тикланиши исботланганлиги бўйича таклифлар академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий кенгаши томонидан 2025 йил 4 мартда 2-сон билан тасдиқланган «Метформин қабул қилаётган қандли диабет 2 тур беморларида витамин В12 етишмовчилиги ва қўшимча витамин В12 қабул қилишга бўлган эҳтиёжни қондириш» услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали бўйича 14.03.2025 йилдаги 21-н-сон ҳамда академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали бўйича 28.03.2025 йилдаги 55-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2026 йил 12 январдаги 01/53-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* EQ-5D ва SF-36 шкаллари бўйича HRQoL кўрсаткичларининг яхшиланиши, вақтинчалик ва доимий меҳнатга лаёқатсизликнинг камайиши, меҳнатга лаёқатсизлик варақалари давомийлигининг қисқариши ва беморларнинг тиббий ёрдамдан қониқиш даражасининг ошишида намоён бўлади. Ҳаёт сифати умумий ўсиши бир беморга йилига 0,05–0,1 QALY ни ташкил этади. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун йилига сарфланадиган 7440000–9800000 сўм миқдорида маблағлар Витамин В12 етишмовчилигини эрта диагностика қилиш ва коррекциялаш орқали диабетик полинейропатия асоратларини олдини олиш, қўшимча неврологик консултациялар, текширувлар ва қиммат симптоматик препаратларга бўлган эҳтиёжни камайтириш натижасида иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: қон зардобадаги витамин В12 даражаси билан диабетик полинейропатиянинг клиник ва нейрофизиологик намоён бўлишларининг оғирлик даражаси ўртасида корреляцион боғлиқлик ўрнатилиб, уни диагностик ва прогностик маркер сифатида қўллаш мумкинлиги асосланганлиги бўйича таклифлар академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий кенгаши томонидан 2025 йил 4 мартда 2-сон билан тасдиқланган «Метформин қабул қилаётган қандли диабет 2 тур беморларида витамин В12 етишмовчилиги ва қўшимча витамин В12 қабул қилишга бўлган эҳтиёжни қондириш» услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали бўйича 14.03.2025 йилдаги 21-н-сон ҳамда академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали бўйича 28.03.2025 йилдаги 55-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2026 йил 12 январдаги 01/53-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* хавф гуруҳларини шакллантириш, диагностика ва даволашда персоналлаштирилган ёндашувни таъминлаш, полинейропатия прогрессиясининг олдини олиш ва оғир асоратлар частотасини камайтиришда намоён бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун йилига сарфланадиган 7440000–9800000 сўм миқдорида маблағлар Витамин В12 етишмовчилигини эрта диагностика қилиш ва коррекциялаш орқали диабетик полинейропатия асоратларини олдини олиш, қўшимча неврологик консултациялар, текширувлар ва қиммат симптоматик препаратларга бўлган эҳтиёжни камайтириш натижасида иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: диабетик полинейропатияни эрта диагностика қилиш ва даволаш самарадорлигини мониторинг қилиш алгоритмига витамин В12 даражасини аниқлаш ҳамда стимуляцион электронейромиографияни киритишнинг мақсадга мувофиқлиги илмий жиҳатдан асосланганлиги бўйича таклифлар академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий кенгаши томонидан 2025 йил 4 мартда 2-сон билан тасдиқланган «Метформин қабул қилаётган қандли диабет 2 тур беморларида витамин В12 етишмовчилиги ва қўшимча витамин В12 қабул қилишга бўлган эҳтиёжни қондириш» услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд филиали бўйича 14.03.2025 йилдаги 21-н-сон ҳамда академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг Фарғона филиали бўйича 28.03.2025 йилдаги 55-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник

кенгашининг 2026 йил 12 январдаги 01/53-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги*: ижобий терапевтик таъсирни эрта аниқлаш имконияти, клиник назорат аниқлигининг ошиши ва диабетик полинейропатия прогрессиясининг олдини олиш орқали беморлар ногиронлигини камайтиришда намоён бўлади. *Иқтисодий самарадорлиги*: мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун йилига сарфланадиган 7440000–9800000 сўм миқдорида маблағлар Витамин В12 етишмовчилигини эрта диагностика қилиш ва коррекциялаш орқали диабетик полинейропатия асоратларини олдини олиш, қўшимча неврологик консултациялар, текширувлар ва қиммат симптоматик препаратларга бўлган эҳтиёжни камайтириш натижасида иқтисод қилинади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 та республика ва 1 та хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

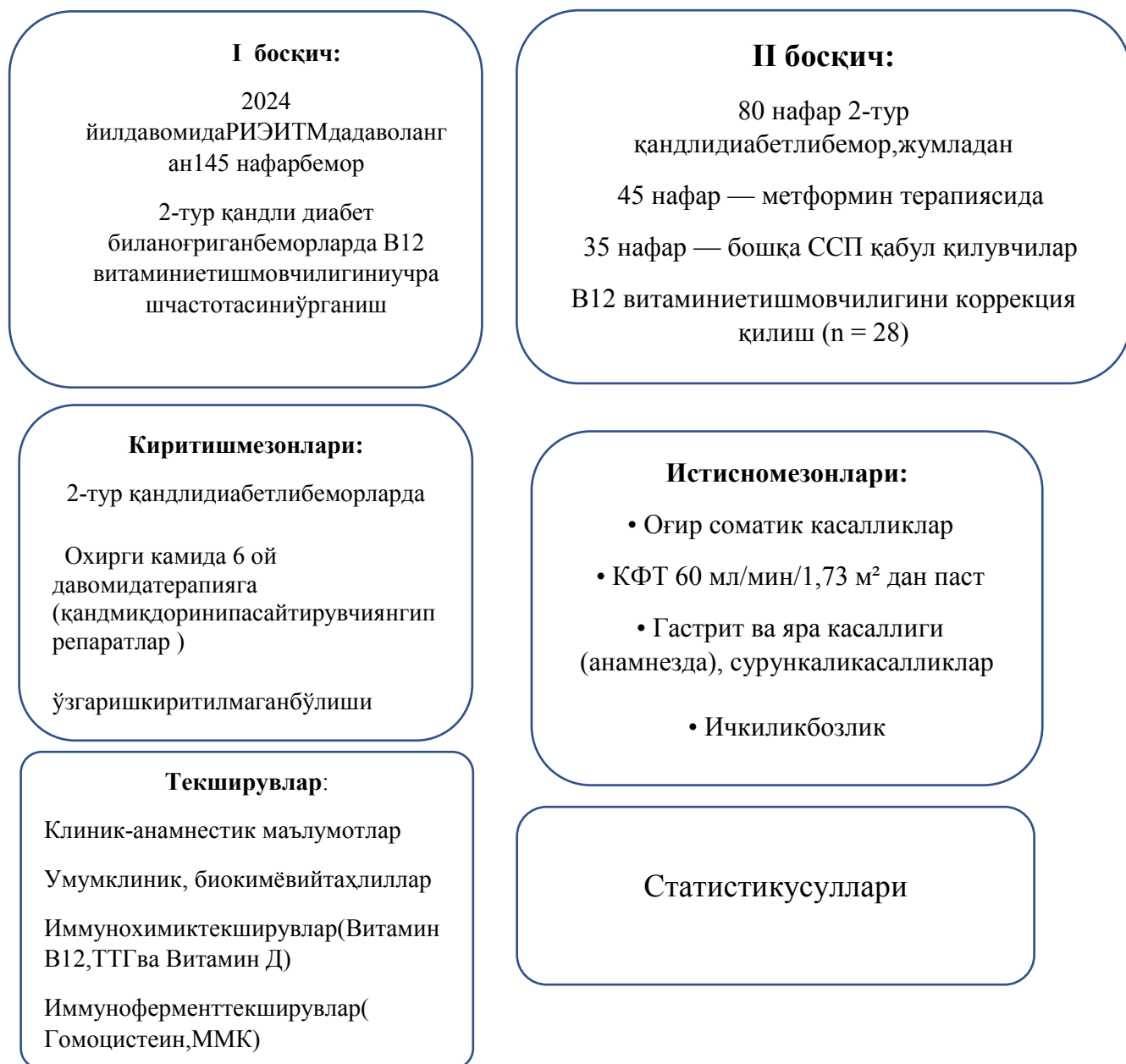
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқот мавзусининг долзарблиги асослаб берилган, ишнинг мақсади ва вазифалари шакллантирилган, шунингдек олинган натижаларнинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти белгиланган.

Биринчи боб адабиётлар шарҳига бағишланган бўлиб, унда қандли диабет 2 тур билан оғриган беморларда витамин В12 етишмовчилигининг долзарблиги, унинг периферик полинейропатия патогенезидаги ўрни ҳамда когнитив бузилишлар ривожланишидаги аҳамияти ёритиб берилган. Витамин В12 етишмовчилиги натижасида юзага келадиган тизимли бузилишлар таҳлил қилинган, В12 етишмовчилигининг клиник симптомлари алоҳида кўриб чиқилган. Шунингдек, метформин билан терапия олиб борилаётган даврда витамин В12 даражасини мониторинг қилиш ва витамин В12 етишмовчилигини кўп тармоқли ёндашув орқали коррекция қилиш бўйича тавсиялар келтирилган. Алоҳида эътибор витамин В $\square\square$ етишмовчилигининг олдини олиш стратегияларига қаратилган.

Иккинчи боб «Тадқиқот материаллари ва усулларининг клиник тавсифи» да текширувдан ўтган иштирокчиларнинг умумий тавсифи келтирилган. Тадқиқот 2 босқичда амалга оширилган: ретроспектив ва проспектив қисмлар. Тадқиқотнинг биринчи босқичида (ретроспектив

қисми) қандли диабет 2 тур билан оғриган беморларда витамин В12 етишмовчилигининг учраш частотасини ўрганиш мақсад қилинди. Шу мақсадда 2024 йил давомида ҚД билан беморларнинг мурожаатлари асосида танлаб олинган таҳлилга мувофиқ 145 нафар беморнинг касаллик тарихлари маълумотлари ўрганилди. Беморларнинг ўртача ёши $59,4 \pm 4,7$ ёшни, қандли диабет давомийлигининг ўртача муддати эса $9,5 \pm 3,3$ йилни ташкил этди.



1-расм. Тадқиқот дизайни

Изданишнинг проспектив қисмида витамин В12 етишмовчилиги билан метформин қабул қилиш ўртасидаги боғлиқликни ва витамин В12 етишмовчилигини қоплаш учун энг самарали усулни аниқлаш мақсадида (ҚД2) билан оғриган ва камида 6 ой давомида глюкозани пасайтирувчи воситаларни (ГПВ) қабул қилган 80 бемор текширилди. Шу гуруҳдан 45 бемор метформин қабул қилган, бошқа ГПВ қабул қилганлар эса назорат

гуруҳига олинди. Беморларнинг ўртача ёши $56,0 \pm 10,3$ ёш, диабет давомийлиги $7,1 \pm 6,6$ йил (6 ойдан 33 йилгача) бўлган. Ўртача танани массаси индекси (ТМИ) $31,4 \pm 3,9$ кг/м² бўлиб, беморларда ортиқча вазн ва семириш ҳолати аниқланди.

Метформин қабул қилиб, витамин В12 даражаси паст бўлган 28 беморга 3 ой давомида витамин В12 препаратлари берилди. Текширувлар терапиядан олдин ва 3 ойдан кейин амалга оширилди.

Витамин В12 статусини баҳолаш учун ИХЛАусули қўлланилди (референс қийматлар: 197–771 пг/мл). Беморлар қуйидагича икки гуруҳга ажратилди: I гуруҳ — витамин В12 етишмовчилиги (В12 <197 пг/мл); II гуруҳ — норма (В12 197–771 пг/мл).

Икки гуруҳда қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: диабет давомийлиги, Метформин терапияси давомийлиги, периферик нейропатия кўрсаткичлари (NDS, NSS), нейромиография натижалари, гематологик параметрлар (Hb, MCV, RBC, гомоцистеин, ММК, витамин В12, HbA1C, фолиевая кислота).

Витамин В12 терапиясининг диабетик полинейропатия клиник кўрсаткичларига таъсирини баҳолаш учун беморлар икки гуруҳга ажратилди: витамин В12 қабул қилганлар (В12 гуруҳи) ва препарат сифатида В12 олмаганлар (В12сиз гуруҳ). Беморларда полинейропатия симптомлари қуйидагича баҳоланди: қўл ва оёқларда оғриқ, парестезия, онемение, камертон ёрдамида вибрацион сезувчанлик, оёқларда томирларпульсацияси. Кейин нейромиографик параметрлар (нерв импульси латентлиги, амплитуда, фаза) ва қатор метаболик кўрсаткичлар терапиядан олдин ва 3 ой давомида витамин В12 қабул қилингандан кейин таҳлил қилинди.

Статистик маълумотлар Exell ва SPSS V.23 дастурлари орқали таҳлил қилинди. Витамин В12 дозаси билан нейромиографик кўрсаткичлар орасида корреляцион таҳлил ўтказилди. Параметрик маълумотлар ўртача \pm стандарт оғиш шаклида тақдим этилди. Маълумотларнинг ишончилиги $p < 0,05$ бўлганда статистик аҳамиятли деб ҳисобланди.

Учинчи боб «**Витамин В12 етишмовчилиги ва 2 турқандли диабет ўртасидаги боғлиқлик**» деб номланади. Бу бобда Тошкент шаҳрида яшовчи қандли диабет 2 тури билан оғриган беморларда витамин В12 даражаси бўйича қиёсий таҳлил берилган. 2024 йил давомида РИЭИАТМ клиникасига мурожаат қилган ва витамин В12 даражаси аниқланган 145 беморнинг касаллик тарихлари ўрганилди. Шу 145 бемордан 75 нафар (52%) да витамин В12 етишмовчилиги аниқланди. Витамин В12 етишмовчилиги бўлган ва бўлмаган беморлар ёшлари бўйича ўхшаш бўлиб, қандли диабет давомийлиги ҳам бир хил эди. Улар гликирланган гемоглобин, қон зардобиди темир, креатинин миқдори ва Метформин дозаси бўйича фарқ қилмади.

ҚД давомийлиги витамин В12 даражасига сезиларли таъсир қилмайди, бу етишмовчиликда бошқа асосий омиллар мавжудлигини (дори терапияси, озиқ-овқат, мальабсорбция) тахмин қилишга имкон беради. Шу билан бирга, гемоглобин, эритроцитлар, уларнинг ўртача хажми ва гемоглобин

концентрацияси, тромбоцитлар, фолат кислотаси ва ферритин даражасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар кузатилди.

Биринчй босқичда мақсад —2 тур қандли диабет билан оғриган беморларда витамин В12 етишмовчилиги тарқалишини ўрганиш эди.

ҚДдавомийлиги ва витамин В12 концентрацияси ўртасидаги корреляция таҳлили дааниқланди:

- Пирсон коэффициенти $r = -0,10$,
- $p = 0,424$ — боғлиқлик статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас.

Шунингдек, диабет асоратлари бўйича витамин В12 нормал ва паст даражасига эга беморлар орасида қуйидаги ҳолатлар кузатилди:

1-жадвал

Витамин В12 даражасига қараб қандли диабет асоратларининг хусусиятлари

Асорат	Витамин В12 нормал даражаси (n=70)	Витамин В12 етишмовчилиги (n=75)
Диабетик ретинопатия	8 (11,4%)	14 (18,7%)
– Нопролифератив	7 (10,0%)	9 (12,0%)
– Препролифератив	1 (1,4%)	4 (5,3%)
– Пропролифератив	0	1 (1,3%)
Диабетик энцефалопатия	41 (58,6%)	53 (70,7%)
Диабетик полинейропатия	24 (34%)	47 (63%)
– Симптомсиз	–	1 (1,3%)
– Сенсорли	13 (18,6%)	20 (26,7%)
– Сенсо-моторли	11 (15,7%)	26 (34,7%)
Тактил сезувчанлик пасайиши	20 (28,6%)	27 (36,0%)
Температура сезувчанлиги пасайиши	25 (35,7%)	41 (54,7%)
Оғриқ сезувчанлиги пасайиши	8 (11,4%)	11 (14,7%)
Вибрацион сезувчанлик (ўрта балл)	3,12±0,2	3,65±0,3

Диабетик ретинопатия витамин В12 етишмовчилиги бўлган беморларда қўпроқ қайд этилган, бироқ гуруҳлар орасидаги фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас эди. Шубилан бирга, диабет энцефалопатия ва дистал полинейропатия да витамин В12 етишмовчилиги билан аҳамиятли фарқлар кузатилди, уларда сенсо-мотор бузилишлар устунлик қилган. Температура, оғриқ ва тактил сезувчанликнинг пасайиши витамин В12 етишмовчилиги бўлган беморларда қўпроқ қайд этилган, вибрацион сезувчанликда эса статистик жиҳатдан фарқлар аниқланмаган.

Кўп сонли невропатиялар витамин В12 гиповитаминозида кузатилиши кобала минетишмовчилиги ва периферика сабти зимибузилишлари ўртасидаги патогенетик боғлиқликни кўрсатади. Шу сабабли, 2 тур ҚД беморларда орасида витамин В12 концентрациясини стандарт текширувлар тартибига қиритиш зарур. Гиповитаминозда анемия, эритроцитларнинг катталашishi ва тромбоцитлар даражасининг ошиши кузатилади.

Витамин В12 етишмовчилиги диабет энцефалопатия ва периферик дистал полинейропатия, айниқасенсо-мотор шаклининг кўпчирлиги билан боғлиқ. Витамин В12 концентрацияси ва диабет стажи ўртасида статистик жиҳатдан ахамиятли боғлиқлик аниқланмаган ($r = -0,10$; $p > 0,05$).

Электронейромиография (ЭНМГ) дистал нерв толалари бузилишини аниқлашда самарали усул бўлиб, В12 етишмовчилигида нерв импульслари ўтказувчанлик тезлиги ва М-жавоб амплитудаси пасайиши кузатилади.

NDS (Neuropathy Disability Score) ва NSS (Neuropathy Symptom Score) бўйича таҳлилда витамин В12 даражаси ва нейропатия оғирлиги орасида барқарор салбий корреляциялар аниқланди, шуниингдек оғрик, тактил ва температура сезувчанлик бузилишлари билан тескари боғлиқлик мавжуд эди. Вибрация сезувчанлик эса витамин В12 даражаси билан ижобий корреляцияда эди ($r = 0,44$; $p < 0,001$).

Корреляция таҳлилинатижалари витамин В12 даражаси ва диабетик невропатия оғирлиги орасида ахамиятли тескари боғлиқликни кўрсатди ($r = -0,42$; $p = 0,001$ NDS учун ва $r = -0,37$; $p = 0,003$ NSS учун). Витамин В12 етишмовчилиги бўлган беморларда сенсор, оғрик ва вибрацион бузилишлар статистик жиҳатдан юқорилиги аниқланди.

Шуниингдек, барча сенсор модалликларда (оғрик, тактил, температура, вибрация) витамин В12 етишмовчилиги сезувчанликнинг аниқ пасайишини қайд этилди.

Вибрация сезувчанликнинг пасайиши ва умумий NSS кўрсаткичларининг оғирлиги аксонал-демиелинизация бузилишларини кўрсатади, бу В12 етишмовчилигида кузатилади.

Витамин В12 даражаси ва NDS/NSS орасидаги корреляция дозага боғлиқлигини кўрсатди.

Қизиқ оғрик, парестезия ва оғрик сезмаслик В12 пастлигида кобаламиннинг миелинли ва периферик толалар регенерациясидаги ролини тасдиқлайди. Халқаро тадқиқотлар ҳам В12 < 200 пг/мл бўлган беморларда невропатия хавфининг юқорилиги ҳақида кўрсатилган (Miolski et al., 2020; Guo et al., 2022).

Шуниингдек, В12 етишмовчилиги бўлган қандли диабет беморларда оғрик, тактил, температура ва вибрацион сезувчанлик статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайган ($p < 0,01$). NDS ва NSS кўрсаткичларини сезиларли даражада оғирлиги қайд этилган. В12 концентрацияси ва NDS/NSS орасида барқарор салбий корреляциялар аниқланди ($r = -0,46 \dots -0,33$; $p < 0,01$).

В12

етишмовчилиги периферик невропатиянинг патогенезида қатнашади ва диабетнинг узок муддатли даврада ёқиметформин қабул қилувчи беморларда витамин В12 мониторинги зарурлигини тасдиқлайди. В12 дефицитини тузатиш клиник ва нейрофизиологик сезувчанлик параметрларини яхшилаш мумкин, бу диабетик невропатияни комплекс терапиясида ҳисобга олиниши керак.

Метформин қабул қилиш ва витамин В12 дефицити орасидаги боғлиқликни ўрганишда, 6

ойданкамбўлмаган давомийлик дақандни туширувчи дорикабулқилувчи бемор билан ҳамкорликда тадқиқот ўтказилди. Улардан 45 бемор метформин қабул қилган. Кейинги 6 ой давомида В12 қабул қилганлар тадқиқотга қўшилмаган.

Тадқиқот натижалари шундандалолат бердики, диабет полинейропатияси оғирлиги ёшнинг ошиши ($47,2 \pm 3,1$ дан $63,8 \pm 1,5$ йилга; $p < 0,001$), диабет даври ($2,05 \pm 0,32$ дан $10,82 \pm 1,13$ йилга; $p < 0,001$) ва метформин қабул қилиш муддати ($1,0 \pm 0,2$ дан $5,52 \pm 0,63$ йилга; $p < 0,001$) билан боғлиқ, HbA1c даражаси ва кунлик метформин дозаси билан статистик жиҳатдан фарқланмаган ($p > 0,05$).

В12 дефицити бўлган беморлар орасида унинг гюкоритар қалиши барча гуруҳларда 40% ни ташкил қилди. Гомоцистеин ($10,36 \pm 0,69$ мкмоль/л) ва метилмалонкислотаси ($0,29 \pm 0,03$ мкмоль/л) даражаси нинг ошиши функционал витамин В12 дефицитини ақсэттирган.

Клиник нейропатиянинг прогрессияси вибратцион сезувчанликнинг пасайиши ($6,1 \pm 0,1$ дан $1,1 \pm 0,23$ баллга; $p < 0,001$), неврологик дефицитнинг ошиши NDS шкаласи бўйича ($1,1 \pm 0,23$ дан $6,4 \pm 0,27$ баллга; $p < 0,001$) ва умумий балл NSS ($7,45 \pm 0,43$ дан $12,16 \pm 0,37$ баллга; $p < 0,001$) билан намоён бўлди.

Стимуляцион электронейромиография маълумотлари гақўра, нерв импульсини ўтказиш тезлиги пасайган, М-жавабнинг амплитудаси камайган ($5,85 \pm 1,38$ мВ) ва дисталлатентликузайган ($11,94 \pm 3,86$ мс), бу периферик нервларда аксонал-демиелинизация ривожланиши нинг қўрсатади. Бумаълумотлар витамин В12 дефицити диабетик полинейропатиясининг шаклланиши ва оғирлиги дамуҳима ҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди ҳамда диабет билан касалланган беморларда унинг таъминотини назорат қилиш зарурлигини қўрсатади.

2-жадвал

2 тур ҚД беморларнинг полинейропатия шакли ва В12 миқдори бўйича харақтеристикаси

Кўрсаткич	Симптомсиз ДПНП (n=10)	ДПНП сенсор шакл (n=45)	ДПНП сенсомотор шакл (n=25)	р қиймати
Ёш, йил	$47,2 \pm 3,08$	$52,49 \pm 1,44$	$63,84 \pm 1,54$	$p_{1-2}=0,123$; $p_{2-3}=0,0001$; $p_{1-3}=0,0001$
ҚД даври, йил	$2,05 \pm 0,32$	$4,2 \pm 0,52$	$10,82 \pm 1,13$	$p_{1-2}=0,062$; $p_{2-3}=0,0001$; $p_{1-3}=0,0001$
Метформин қабул қилиш муддати, йил	$1,0 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,36$	$5,52 \pm 0,63$	$p_{1-2}=0,165$; $p_{2-3}=0,0001$; $p_{1-3}=0,0001$
Метформин дозаси, мг/кун	$1637,5 \pm 147,52$	$1446,77 \pm 99,94$	$1463,64 \pm 114,06$	$p_{1-2}=0,373$; $p_{2-3}=0,912$; $p_{1-3}=0,414$

НbA1c, %	8,19 ± 0,54	8,70 ± 0,27	9,13 ± 0,41	p1-2=0,419; p2-3=0,371; p1-3=0,209
Витамин В12, пг/мл	423,84 ± 115,96	489,18 ± 64,72	496,21 ± 105,8	p1-2=0,661; p2-3=0,952; p1-3=0,692
В12пастбўлганбеморлар, %	40	31	40	p1-2=0,596; p2-3=0,460; p1-3=0,984
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,97 ± 1,03	9,59 ± 0,39	10,36 ± 0,69	p1-2=0,700; p2-3=0,304; p1-3=0,757
ММК, мкмоль/л	0,26 ± 0,03	0,23 ± 0,02	0,29 ± 0,03	p1-2=0,603; p2-3=0,189; p1-3=0,649
Вибрационсезувчанлик, балл	6,1 ± 0,1	4,88 ± 0,10	1,1 ± 0,23	p1-2=0,0001; p2-3=0,0001; p1-3=0,0001
NDS, балл	1,1 ± 0,23	3,02 ± 0,19	6,4 ± 0,27	p1-2=0,0001; p2-3=0,0001; p1-3=0,0001
NSS, жами балл	7,45 ± 0,43	9,23 ± 0,19	12,16 ± 0,37	p1-2=0,0001; p2-3=0,0001; p1-3=0,0001
ИУТ, м/с	29,41 ± 4,64	23,86 ± 3,82	25,3 ± 9,17	p1-2=0,360; p2-3=0,885; p1-3=0,692
Импульс амплитудаси, мВ	8,65 ± 1,12	8,39 ± 0,87	5,85 ± 1,38	p1-2=0,855; p2-3=0,124; p1-3=0,125
Импульс латентлиги, мс	7,62 ± 1,53	11,09 ± 1,74	11,94 ± 3,86	p1-2=0,140; p2-3=0,841; p1-3=0,305

Диабетикполинейропатия (ДПНП) босқичлари бўйича таҳлил

Таdqиқотга ДПНП босқичи аниқланган 80 нафар бемор киритилган. Босқичлар бўйича тақсимо тнотекис бўлди: 2-босқич устунлик қилди ватанлан манинг 81% ниташки лэтди (n=65). 0 ва 3-босқичлар яққа кузатувлар билани фодаланади, буэса жуфт таққослашларнинг статистик қувватинисезиларли даражада чеклайди.

Беморлар НbA1c = 7.0% чегара қиймати бўйича икки гуруҳга бўлинган: компенсация гуруҳи (<7.0%, n=14, 18%) ва декомпенсация гуруҳи (≥7.0%, n=65, 82%)..

3-жадвал

Гликирланган гемоглобин (НbA1C) даражаси таҳлили

ДПНП Босқич	n	Гомоцистеин (мкмоль/л)	ММК (мкмоль/л)	Витамин В12 (пг/мл)
-------------	---	------------------------	----------------	---------------------

ДПНПБосқич	n	Гомоцистеин (мкмоль/л)	ММК (мкмоль/л)	Витамин В12 (пг/мл)
0	1	8.5 медиана 8.5	0.13 медиана 0.13	850.7 медиана 850.7
1	11	10.0 ± 3.1 медиана 9.0	0.26 ± 0.10 медиана 0.21	421.3 ± 348.0 медиана 335.1
2	65	9.9 ± 3.0 медиана 8.85	0.26 ± 0.17 медиана 0.19	463.6 ± 432.5 медиана 298.5
3	3	8.6 ± 1.7 медиана 8.5	0.18 ± 0.04 медиана 0.20	1001.8 ± 928.0 медиана 840.1

4-жадвал

НвА1с бүйичабиомаркерларгаҳили

НвА1с гуруҳи	n	Гомоцистеин (мкмоль/л)	ММК (мкмоль/л)	Витамин В12 (пг/мл)
НвА1с < 7.0%	14	9.6 ± 2.4 (медиана 8.75)	0.24 ± 0.17 (медиана 0.185)	465.8 ± 413.2 (медиана 380.4)

5-жадвал

ДПНП босқичлари НвА1с боғлиқравишда

НвА1с <7,0%	ДПНП 1	ДПНП 2	ДПНП 3
Беморлар сони	3	13	-
Витамин В12 (пг/мл)	347,1±19,7	477±42,8	
Паст Гомоцистеин(мкмоль/л)	8,3±1,3	9,8±2,4	
Юқоригомоцистеин(мкмоль/л)	1	9	
Паст ММК(мкмоль/л)	0,28±0,16	0,24±0,17	

Юқори ММК (мкмоль/л)	1	4	
Фолиевая кислота(нг/мл)	9,1±5,3	7,8±3,2	
НвА1с> 7,0%	8	52	3
Витамин В12(пг/мл)	449,0±39,8	460,2±43,7	1001,8±92,8
Гомоцистеин(мкмоль/л)	10,6±3,4	9,9±3,2	8,6±1,7
Юқоригомоцистеин(мкмоль/л)	5	34	2
ММК(мкмоль/л)	0,25±0,08	0,27±0,17	0,18±0,04
ЮқориММК(мкмол/л)	0	15	0
Фолий кислотаси (нг/мл)	7,4±3,7	7,8±4,2	7,1±6,5

Шундайкилиб, маълумотларимизда "паст В12 да → нейропатия оғирроқ" тўғридан-тўғричилик бўлиб қўйилмади. В12 медианаси 1-босқичда - 335 пг/мл, 2-босқичда - 298 пг/мл, 3-босқичда - 840 пг/мл. 3-босқичдаги (n=3) парадоксалюқоридаражаси биологик ҳодиса билан эмас, балки энг оғир беморларда В12 витамини билан фаол терапия билан изоҳланади. Яъни, маълумотларда волашфакти билан "хиралашган," гарчи беморлар В12 витамини препаратларини буюриш ва қабул қилишни рад этишган.

В12 танқислигининг функционал маркерлар сифатида ММК ва гомоцистеин кўпроқ маълумот берди - улар захираларни эмас, балки витаминнинг ҳужайравий истеъмолини акс эттиради: НвА1с $\geq 7\%$ бўлган 2-босқичда 52 бемордан 34 тасида (65%) гомоцистеиннинг кўпайиши, 52 бемордан 15 тасида (29%) ММКнинг кўпайиши қайд этилган. 1-босқичда худди шу НвА1с даражаси билан - гомоцистеин бўйича 8 тадан фақат 5 тасида ва ММК бўйича ҳеч бирида. Бушуникўрсатадики, декомпенсация фонида нейропатия ривожланиши билан В12 функционал етишмовчилиги кучайиб боради.

Кейинги босқичда беморлар гуруҳлари витамин В12 даражасига кўрасолиштирилди. Витамин В12 дефицити бўлган гуруҳ (n=28) ва унинг нормал даражаси бўлган гуруҳ (n=52) ёши ва диабет давомийлиги бўйича таққосланди ($p > 0,05$).

Шу билан бирга, витамин В12 дефицити бўлган беморларда метформиннинг кунлик дозаси сезиларли даражада юқори эди ($1708,93 \pm 84,12$ мг/кунгана сбатан $1281,82 \pm 90,48$ мг/кунга; $p = 0,001$) ва унинг қабул қилиш даври ҳам узокроқ эди ($4,59 \pm 0,6$ йилни сбатан $2,2 \pm 0,37$ йил; $p = 0,001$), буметформин билан узок муддатли терапия кобаламин дефицити учун хавф омилэканлигини тасдиқлайди.

Гуруҳлардаги НвА1с даражаси ҳам фарқ қилади: дефицит гуруҳида статистик жиҳатдан юқорилиги аниқланди ($9,64 \pm 0,4\%$ против $8,32 \pm 0,22\%$; $p = 0,003$).

6-жадвал

Витамин В12 даражасига кўра беморларнинг солиштирма хусусиятлари

Кўрсаткич	Витамин В12 етишмовчилиги	Витамин В12 нормалдаражаси	Р
Беморлар сони	28	52	
Ёш, йил	57,75±1,76	54,1±1,58	0,149
ҚДдаври, йил	7,38±0,99	5,26±0,72	0,088
Метформин доза, мг/кун	1708,9±84,12	1281,8±90,48	0,001
Метформинқабулқилиш даври, йил	4,59±0,6	2,2±0,37	0,001
Вибрационсезгирлик, балл	4,09±0,33	4,43±0,2	0,351
NDS, балл	4,14±0,4	3,67±0,32	0,370
NSS, умумий балл	10,26±0,33	9,74±0,33	0,315
НВА1с, %	9,64±0,4	8,32±0,22	0,003
Гомоцистеин (0.5–8.0 мкмоль/л)	12,83±0,49	8,24±0,21	0,0001
ММК (0.00–0.40 мкмоль/л)	0,38±0,03	0,19±0,01	0,0001
ИУТ, м/с	19,74±3,49	33,09±4,86	0,034
Импульс латентлиги, мс	16,57±2,79	9,39±3,01	0,092
Импульс амплитудаси, мВ	6,75±1,69	7,96±0,50	0,412

Диабетикполинейропатияклиникшкалаларивавибрационсезгирликбўйичаиш ончлифарқларйўклигигақарамай ($p>0,05$), витаминВ12 дефицитибўлганбеморлардаметаболикванейрофизиологикбузилишлараниқланди. Гомоцистеиндаражасисезиларлидаражадаошганэди ($12,83 \pm 0,49$ ганисбатан $8,24 \pm 0,21$ мкмоль/л; $p=0,0001$) ваметилмалонкислота ($0,38 \pm 0,03$ ганисбатан $0,19 \pm 0,01$ мкмоль/л; $p=0,0001$) ҳамданервимпульсиниўтказиштезлигипасайишикузатилди ($19,74 \pm 3,49$ ганисбатан $33,09 \pm 4,86$ м/с; $p=0,034$) вадисталлатентликнингошишиваМ-

реакцияамплитудасинингпасайишитенденциясимаважудэди.

Олинганмаълумотларвитамин В12 дефицитибўлганбеморлардапериферикнервларсубклиникалтаъсирининганикроқэк анлигиникўрсатадива 2-турдиабетлибеморлардаунимунтазаммониторингқилишзарурлигинитаъкидлайди.

Диабетикпериферикнейропатиянингоғирлигибиланбоғлиқомилларничук урроқбаҳолашмақсадидаасосийклиник-лабораторванейрофизиологиккўрсаткичларучунгуруҳларўртачақийматларива 95%

ишончинтерваллариапостериорбаҳоларибиланБейестахдилиолибборилди.

Бейестахдилианъанавийстатистикусулнатижаларинитасдиқлайдиватўлдиради шуниқўрсатиб, витаминВ12

дефицитивақондгликемиясинингқоникарсизназорати (ошган HbA1c) диабетикпериферикнейропатиянингклиник-функционалқўрсаткичлариниоғирлаштиришибиланбоғлиқлигининамоёнэтади.

Бейесулиданфойдаланишқўрсаткичлардагиоаниқликваиндивидуалтуричиликниҳисобгаолишга, шунингдек, кенгишончинтервалларибўлсаҳаманиқлангантенденцияларбарқарорлигиниқўрсатишгаимконберди. Олинганмаълумотлар 2-турдиабетдапериферикнервтизимизақимланишинингқўпомиллитабиатинивак омплексбаҳолашзарурлигини, шужумладангликемикназорат, витаминВ12 статусивадоритерапиясинингдавомийлигиниҳисобгаолишкераклигинитаъкидлайди.

7-жадвал

Метформинтерапиясинингдавомийлиги В12 витамин микдоригатаъсири

Метформинқабулқилишдавомийлиги	Витамин В ₁₂ ўртачадаражаси (пг/мл)	Дефицит учрашиши, %
<1 йил	421 ± 102	8,1
1–3 йил	332 ± 88	19,7
>3 йил	251 ± 74	41,5

Метформинқабулқилишмуддати ва В12 даражасиўртасидасалбий корреляция аниқланди ($r = -0,49$; $p < 0,001$).

Шу биланбирга, метформинқабулқилишдавомийлиги парестезия юзагакелишидааҳамиятлибўлиб, вибрацион, хароратватактильсезгирликбилансалбийбоғлиқликниқўрсатди.

Гуруҳдагиўртача витамин В12 даражасиметформинқабулқилувчибеморлардапастроқбўлганбўлса-да, клиник белгиларибиланбоғлиқлигистатистик аҳамиятгаэгабўлмаган. Шунингучун диабетик

полинейропатиянингалоҳидасимптомлариваметформинқабулқилишўртасидаги боғлиқликни тушунтириш учунқўшимчатадқиқотларолибборишталабэтилади.

Шунингдек, бошқадори-дармонларгуруҳларининг витамин В12 даражасигатаъсириниўрганишҳамқизиқбўлди.

Статистик баҳолашучункуйидагиларқўлланилди: В12ўртачадаражасини терапия олувчиларваолмайдиганорасидасолиштириш (Welch t-тести); В12 дефицитиучрашишчастотасинисолиштириш (χ^2 Пирсон); Комбинацияларни таҳлил қилиш (топ-10 тарқалишбўйича).

Витамин В12 даражаситурли терапия турларибўйича

Терапия гуруҳи	Қабулқилади (n)	Ўртача В12, пг/мл	Қабулқилмайди (n)	Ўртача В12, пг/мл	р те
Метформин	45	446,3 ± 38,9	35	598,9 ± 40,1	0,0
ПКП (пероралқандмикдоринипасайтирувчи)	34	517,7 ± 42,7	46	456,8 ± 40,2	0,3
Инсулин	15	515,8 ± 43,5	65	475,9 ± 41,8	0,5
ДПП-4 ингибиторлари	33	512,9 ± 45,6	47	462,7 ± 40,8	0,4
SGLT2 ингибиторлари	10	502,2 ± 42,9	70	480,3 ± 41,5	0,7
аГПП-1	1	162,4	79	487,2 ± 42,0	-

ВитаминВ12

даражасигатаъсирфақатметформинқабулқилгангуруҳдааниқсезилди ($p = 0,008$). Қолгангуруҳлардафарқларстатистикжиҳатданаҳамиятлиэмасэди.

Олинганнатижаларшуниқўрсатадики, витамин В12 даражасигаэнгкаттатаъсирметформинтерапиясиорқалинамоёнбўлади.

Метформинниузокмуддатқабулқилишдакобаламинконцентрациясинингпасайишиичақда «иштиёкийомил–В12» комплексирецепторларибиланбоғланишинингбузилишивавитаминнингсингдирилишипасайишибиланизоҳланади.

Метформинбиланбиргаликдагидаволашсхемаларидахамвитамин В12 даражасибошқасхемаларгақарагандастатистикжиҳатданпастьбўлган, бухорижийтадқиқотлармаълумотларибиланҳаммувофиқкелади (Miolski et al., 2020; Zhang et al., 2022; Guo et al., 2022).

Витамин В12 дефицитианемия (41%) вадиабетикнейропатия (тақрибан 70%) юксақучрашиникузатди, буунингклиникаҳамиятинитаъкидлайди. Шубиланбирга, диабетдавритамин В12 концентрациясигастатистикжиҳатдантаъсирқилмайди, буаниқланганўзгаришларнингдоривийсабаблариниқўрсатади.

Шутарика, метформингабоғлиқгиповитаминоз В12 диабетикбеморлардаанемияванейропатияривожланишиучунасосийхавфомил ҳисобланади. Витамин В12 дефицитибўлганбеморлардаанемия 41% ванейропатия 69,9% учрайди. Витамин В12 даражасинипасайтиришвадефицитучрашинистатистикжиҳатдананиқбоғлайди ганягонатерапиягуруҳи – метформин ($p < 0,05$). Метформинникомбинирлангансхемалардақабулқилиш (айниқсаПСМ, ДПП-4 ва SGLT2 ингибиторларибилан) витамин В12

даражасинингэнгпастбўлишигаолибкелди. ҚДдавомилигивитамин В12
микдорисезиларлитаъсирқилмайди,
буфармакологикомилларнингустунлигиникўрсатади.

Метформинниузокмуддатқабулқилаётганбеморларучунвитамин В12
нимунтазамтекшириштавсияэтилади (ҳарйиликамида 1 марта)
вакеракбўлсапрофилактиккоррекцияамалгаоширилишилозим.

“ Қандлидиабетбиланкасаланганбеморлардавитамин В12
дефицитимаркерлари” бўлимидабиз 2-турдиабетлибеморлардавитамин В12
дефицитибилангипергомоцистеинемияўртасидагибоғлиқликниўргандик.
Витамин В12 дефицитибўлганбеморлардаўртачақондагивитамин В12
даражаси $135,7 \pm 40,4$ пг/мл (норма 197-771 пг/мл) эди.

Гомоцистеиннингўртачадаражаси $12,8 \pm 2,6$ мкмоль/л (норма 0,5-8,0
мкмоль/л), метилмалонкислотаси – $0,34 \pm 0,14$ пг/млбўлди.

Витамин В12
нормалдаражадабўлганбеморларгуруҳидагомоцистеиндаражасигақараб
ДПНП, гликемия назорати, диабет асоратларива ЭНМГ
кўрсаткичларибўйичааниқфарқлараниқланмади,
аммоюқоригомоцистеиндаражасида витамин В□□
пастлаштенденциясикузатилди: $811,75 \pm 85,2$ га қарши $965,33 \pm 91,9$ пг/мл
($p=0,132$).

Гомоцистеиндаражасива витамин В12 даражаси, ДПНП
босқичиваметформиндозасибилан корреляция камва статистик
жиҳатданаҳамиятсизбўлди ($r=0,13$; $0,12$; $-0,04$ ва $-0,05$). ММК билан витамин
В12 даражасиўртасидазаиф корреляция ($r=0,24$)ваметформиндозасибилан
($r=-0,27$) кузатилди.
Метформинқабулқилишдавригомоцистеиндаражасибиланзаифижобийкоррел
ляциягаэгаэди ($r=0,24$), ММК эса диабет даврибиланзаифсалбийкорреляцияда
($r=-0,23$).

Шу тариқа, тадқиқотимизда витамин В12
етишмовчилигиҳақиқатанҳамгомоцистеиндаражасинингошишибиланбоғлиқэ
ди. Гомоцистеиндаражаситурли ДПНП шаклларидагибеморлардабир хил
юқориеди. Аммокутилган ММК ошишикузатилмади – ММК даражаси
референс қийматлардақолди, буэсақўшимчатадқиқотларниталабқилади.

“2-тур диабетлибеморларда витамин В12 дефицитини коррекция қилиш”
бўлимидабизметформинқабулқилаётганбеморларда витамин В□□
терапиясининг диабетик периферик полинейропатия
белгилариниқандайўзгартиришигаўргандик.

Лаборатория билантасдиқланган витамин В12
дефицитибўлганбеморларда витамин В12 препаратларимушак ичига 2 мг
дозада 10 кун давомидакиритилди, сўнгра 3
ойданортиқдавомидапероралпрепаратларқабулқилинди.

3 ойдансўнг полинейропатия симптомларива лаборатория
кўрсаткичлариқайтабаҳоланди.

3 ой ичидагликирланган гемоглобин даражасида статистик
аҳамиятлиўзгаришкузатилмади: ўртача $8,70 \pm 1,87\%$. Витамин В12 даражаси

В12 қабулқилгангурухда статистик жихатданюқорилади (468,8±105,3 пг/мл) васупплементацияолмагангурухгақараганда (135,1±41,8 пг/мл, $p < 0,05$). Гомоцистеиндаражаси В12 қабулқилишорқалисезиларлипасайди (6,5±2,5 мкмоль/лғақарши 13,1±2,6 мкмоль/л, $p < 0,05$), бу нейропатия вакардиоваскулярасоратлархавфиникамайтиради.

Метилмалонкислотасидаражасихам статистик жихатданпасайди (0,24±0,11 мкмоль/лғақарши 0,34±0,14 мкмоль/л, $p < 0,05$), бу витамин В12 статусинингяхшиланинитасдиқлайди.

Ўртачавибрационсезгирликбалли 3,97±0,24 дан 4,82±0,26 га ошди ($p=0,019$). Оёқлардагисезгирлик 88% беморлардайўқолди, парестезиялар 84% беморлардакамайди. Оёқлароғриғи 15% беморлардакамайди, 58% беморлардатўлиқўқолди.

Витамин В12 даражаситактилсезгирликбиланкорреляцияланган: Спирмен корреляция коэффициенти 0,5 ($p=0,015$), парестезиялар – гомоцистеиндаражасибилан, корреляция коэффициенти 0,49 ($p=0,046$).

Нейромиографиккўрсаткичлар витамин В12 қабулқилишдансўнгсезиларлияхшиланиган: импульс латентлиги 4,2 ± 0,1 мс га тушган, бу нерв ўтказувчанлигинингяхшиланишиникўрсатади. Импульс амплитудаси 3,9 ± 0,2 мВ га ошиштенденциясиникўрсатди, бу нерв сигнал функциясинингяхшиланишиниаксэттирди. Нерв импульсниўтказиштезлиги В12 гурухдасезиларлиошди, бумускул координациянингяхшиланишинитасдиқлайди.

Тадқиқотимизмаълумотлариметформинқабулқилаётганбеморларда витамин В12 даражасинимунтазамназоратқилишнингяхамиятинитасдиқлайди. Витамин В12 минимал доза ва нейропатия ривожланишигатаъсирибўйичакўшимчатадқиқотларталабэтилади.

Ҳозирда витамин В12 даражасиниўлчашдамуаммолар бор. Қонда витамин В12даражасихатто дефицит мавжудбўлсаҳамнормадақолишимумкин, чункиорганизмдавитаминнингнотўғришакллариёкизахираларибўлишимумкин. Витамин В12 даражасигатурлифизиологиквапатофизиологикомиллартаъсирқилишимумкин: жигарфункцияси, анемия мавжудлигивамауайяндориларданфойдаланиш. Витамин В12 статусинианиқбаҳолашчунметилмалонкислотаси (ММК) вагомоцистеиндаражасианиқланишитавсияэтилади, улар витамин етишмовчилигигасезгирроқ реакция қилади.

Бизнингтадқиқотимизда паст витамин В12 даражасигомоцистеинва ММК даражасинингошишибиланбоғлиқэди, аммо полинейропатия симптомларибилан статистик жихатданфақат витамин В12 вагомоцистеиндаражаси корреляция қилинди.

Витамин В12 даражасинитўлдириш диабет полинейропатия симптомларинияхшилашбиланбоғлиқэди.

Энгяхшинатижаларвибрационсезгирликнияхшилаш,
оёқлардаоғриквасезгирликнингкамайишибўйичаолинди.

Қўшимча витамин В12 қабулкилишметформинқабулкилаётган 2-тур
диабетлибеморларданейромиографикваметаболиккўрсаткичларгаижобийта
ъсиркўрсатди. Клиник амалиётда витамин В12
даражасинимунтазамназоратқилишвадефицитниўзвқтида коррекция
қилиштавсияэтилади.

Шу тарика, хаттоқонда витамин В12 даражасиниўлчашишончли
дефицит индикаторибўлмасоҳам, 2-тур диабетли, 4
йилданкўпроқметформинқабулкилаётганбеморларда витамин В12
даражасигомоцистеинбиланбиргаликдабаҳолашилозим. Витамин В12
дефицитинитўлдириш диабетик полинейропатия
симптомларинияхшилашучунзарур. Оптималтўлдиришрежимларива
витамин В12 нормалдаражадабўлган,
метформинниузокқабулкилаётганбеморларучунуникабулкилишзарурлигим
асаласиочик, буқўшимчатадқиқотларниталабқилади.

20 беморумумий курс дозаси 150 мгдан паст витамин қабулқилди
(ҳарқуни 1500 мкгданкам, 3 ойданортиқ).

8 бемор 150 мгданюқориумумий курс дозасиниолди (максимум 190
мг). 3 ойдансўнг NSS ва NDSS балларихамда витамин В12
даражасибаҳоланди.

NSS ва NDSS симптомлариданфақат «ёнилганлик» мезонибўйича
статистик фарқаниқланди ($1,46 \pm 0,19$ га қарши $0,88 \pm 0,13$ балл, $p=0,022$) –
катта курс дозасиниолгангуруҳдапарестезияларсезиларликамайди (87,5%
га қарши 15%, $p=0,005$). Бошқапериферик нейропатия
симптомларибўйичафарқаниқланмади.

Шу тарика, 2-тур диабетли,
метформинниузокқабулкилувчибеморларда витамин В12
дефицитибиланбоғлиқнейропатиксимптомларникамайтиришучун курс
терапиясидавомида витамин В12 минимал 150 мг қабулкилинишикерак (3
ой давомида).

«Когнитивбузилишларва витамин В12
даражасиўртасидагибоғлиқликниўрганиш» бўлимида 2-тур
диабетлибеморларда витамин В12 дефицити функционал
ҳолатгақандайтаъсирқилишибаҳоланди.

БумақсаддаМонреалкогнитивфункцияларишкаласи (MoCA)
орқаликогнитивфункцияларвасубъективастениянибаҳолашшкаласи (MFI-
20) орқали астеник симптомларсолиштирилди.

Витамин В12
нормалдаражадабўлганбеморлардаМоСАшкаласибўйичаўртачаумумий
балл 27 ± 2 баллниташкилқилди,
букогнитивфункцияларнормагатўғрикелади. Витамин В12 дефицити
(даржа < 197 пг/мл) бўлганбеморлардаўртача балл сезиларли паст — 19 ± 3
балл ($p < 0,001$), буенгилкогнитивбузилишларгамувофиккелади.
Энгкаттафарқдиққат, кечиктирилганхотирава абстракт

фикрлашбўлимларида аниқланди; витамин В12 даражасининг пасайиши хотиранинг ёмонлашиши билан боғлиқ эди.

Витамин В12 нормал даражада бўлган беморларда Монреал шкаласи бўйича ўртача балл норма доирасида эди (26–30). Витамин В12 дефицити бўлган гуруҳ ўртача энгил когнитив бузилишлар зонасида эди (18–25), узоқ давом этган диабетда беморлар учун норманинг паст чегарасига яқин. Витамин В12 даражаси ва МоСА умумий балли орасида ижобий корреляция аниқланди ($r = +0,46$, $p = 0,002$), бу когнитив функциялар сақланиши ва кобаламин таъминланиши орасида тўғридан-тўғри боғлиқликни кўрсатади.

MFI-20

шкаласи орақали астениянинг субъектив кўрсаткичлари таҳлилида гуруҳлар орасида сезиларли фарқлар аниқланди. Витамин В12 нормал даражада бўлган беморларда ўртача чарчоқ ва қониқарли жисмоний фаоллик кузатилади (умумий балл — 36 ± 8). Витамин В12 дефицити бўлганларда астения кўрсаткичлари сезиларли юқори — 70 ± 10 балл ($p < 0,001$), бу сезиларли жисмоний ва психик чарчоқ тўғрисида.

Витамин В12 даражаси ва МFI-20 умумий балли орасида сезиларли салбий корреляция аниқланди ($r = -0,51$, $p < 0,001$). Бу витамин В12 концентрациясининг пасайиши жисмоний ва психик астениянинг кучайиши, фаоллик ва мотивациянинг пасайиши билан боғлиқлигини кўрсатади.

Шу тариқа, витамин В12 нормал даражада бўлса, энгил астения устунлик қилади ва фаолликка жиддий таъсир қилмайди. Витамин В12 дефицитида эса сезиларли жисмоний ва психик чарчоқ, мотивация, концентрация ва ишқобилиятининг пасайиши кузатилади.

Когнитив (МоСА) ва астеник (MFI-20) кўрсаткичларни биргаликда баҳолаш витамин В12 дефицити таъсирининг системали харақтерини кўрсатди. Витамин В12 дефицити бўлган беморларда когнитив функциялар (диққат, хотира, абстракт фикрлаш) пасайган; жисмоний ва психик чарчоқ кучайган; мотивация ва фаоллик камайган.

Бу ўзгаришлар беморларнинг адаптационимкониятлари ва ҳаётининг сифатини пасайтиради, бу витамин В12 дефицитининг эртаташ хис қилиш ва уни коррекция қилиш зарурлигини таъкидлайди.

9-жадвал

Когнитив бузилишлар ва витамин В12 даражаси ўртасидаги боғлиқлик

Показатель	Витамин В12 нормал	Витамин В12 дефицити
МоСА, балл	27 ± 2	19 ± 3
MFI-20, умумий балл	36 ± 8	70 ± 10
Витамин В12 даражаси ва МоСА орасидаги корреляция	$r = +0,46$, $p = 0,002$	–
Витамин В12 даражаси ва MFI-	$r = -0,51$, $p < 0,001$	–

20 орасидаги корреляция		
-------------------------	--	--

Тадқиқот натижаларига шуни кўра, витамин В12 даражаси пасайса, когнитив ва астендик бузилишлар шунчалик сезиларлироқ бўлади. МоСА ва MFI-20 шкалаларини 2-тури қандли диабет билан беморларни баҳолашда қўллаш, функционал дефицитларни эрта аниқлаш ва В12 кўшимча терапиясининг самарадорлигини баҳолаш учун мақбул ҳисобланади.

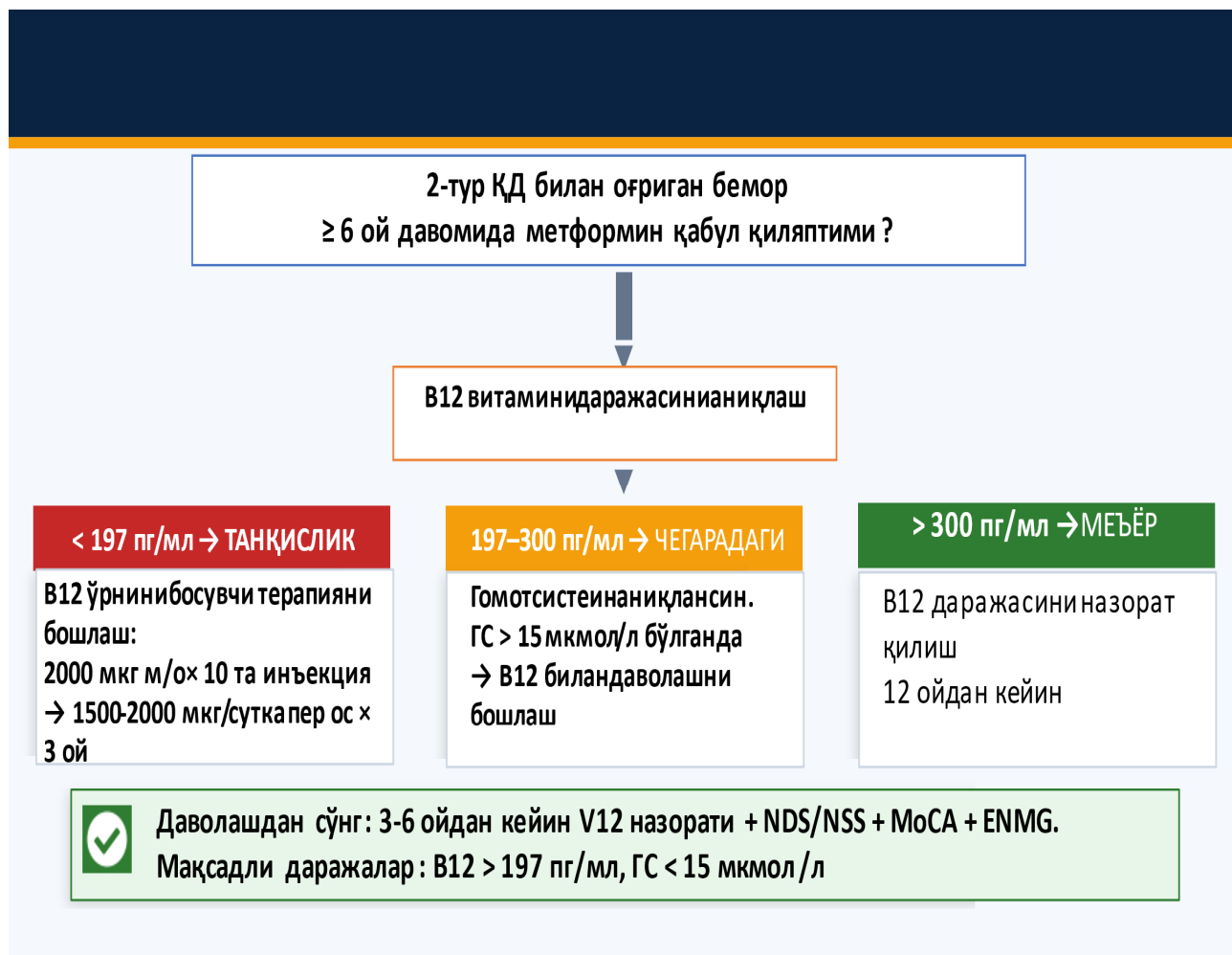
Хулосанатижалари адабиёт маълумотлари билан солиштирилди.

Адабиётга кўра, метформиннинг узок муддатли қабул қилиниши (>3 йил) витамин В12 концентрациясини 20–40% га пасайтиради (deGroot et al., 2020; Aroda et al., 2016). Патогенетик механизм – метформин таъсирида «витамин В12 – Кастл ички фактор» комплексининг чакнинг дистал қисмида сўрилиши бузилиши билан кечади.

Бизнинг олинган маълумотларимиз бунатижаларни тасдиқлайди: метформинни 3 йилдан кўп қабул қилган беморларда витамин В12 дефицити учраш эҳтимоли 41,5% ни ташкил қилди. Витамин В12 паст даражаси NDS ва NSS умумий балларининг сезиларли оқишлари билан боғлиқ бўлиб, бу периферик невропатиянинг оғир кечишини аксэттиради.

Шунингдек, витамин В12 дефицити ҳолатида гомоцистеин даражасининг оқишлари аниқланди, бу эса нерв толаларининг зарарланиш механизмидаги пергомоцистеинемиянинг штирокини кўрсатади. Бунинг маълумотлари О'Leary ва ҳамкасблари (2018) тадқиқотлари билан мувофиқ бўлиб, уларда қандли диабет билан беморларда гомоцистеин даражаси юқори бўлиши аксонал невропатия билан боғлиқ эканлиги кўрсатилган.

Муаллиф эндокринологлар учун 2-тури қандли диабет билан беморларда витамин В12 дефицити хавфлироқ бўлса амал қилиш алгоритминини тақдим қилади.



2 – расм. 2-тур қандли диабет билан оғриган ва V12 витамини танқислиги хавфи бўлган беморларни даволашда эндокринолог-шифокорнинг ҳаракатларалгоритми

ХУЛОСАЛАР

1. Метформинни узоқ вақт қабул қилган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда V12 витамини танқислигининг юқори частотаси аниқланади (терапия даво мийлиги > 3 йил бўлганда 41,5% гача), бу эса метформин билан узоқ муддатли даволашнинг кобаламин алмашинуви бузилишининг така хавфи мисли сифатидаги ролинитасдиқлайди. B12 витамини танқислиги бўлган гуруҳда (n=28) беморлар танқислиги бўлмаган гуруҳганисбатан метформиннинг юқори дозаларини қабул қилишди (1708,93±84,12 vs 1281,82±90,48 мг/сут; p=0,001) ва метформинни қабул қилишнинг узоқроқ даво мийлигига эга бўлишди (4,59±0,6 vs 2,2±0,37 йил; p=0,001).

2. B12 танқислиги диабетик невропатиянинг янада яққолроқ клиник кўринишлари билан боғлиқ: НДС ва НСС балларининг ошишини электромиографик кўрсаткичларнинг ёмонлашуви, жумладан, нерв импульсини ўтказиш тезлигининг 12,3% га, М-

жавобамплитудасининг 25,5% га пасайишивадисталлатентликнинг 24,5% га ошишибиланбиргакечди.

3. В12

витаминидаражасинингпериферикнейропатиянингфирликдаражаси ($p = -0,42$; $p = 0,001$) ваметформинқабулқилишдавомийлиги ($p = -0,49$; $p < 0,001$) билансезиларлидаражадасалбийбоғлиқлигианиқланди, буэсапериферикнервларшикастланишинингкўпомиллихусусиятиникўрсатади

4. В12

танқислигибўлганбеморлардакогнитивфункцияларнингсезиларлидаражадапасайишикузатилади: МоСАўртачабалли В12 меърибўлгангуруҳда 27 ± 2 га нисбатан 19 ± 3 ни ташкилэтди ($p < 0,001$). Хотира, диққатва абстракт тафаккурнингбузилишлариэнгяққолнамоёнбўлади.

В12 даражасиваМоСАкўрсаткичлариўртасидаижобий корреляция аниқланди ($p = +0,46$; $p = 0,002$).

5. МФИ-20

шкаласибўйича

В12

танқислигибўлганбеморлардаяққолжисмонийварухий астения қайдэтилди (70 ± 10 га қарши 36 ± 8 балл; $p < 0,001$), бу В12 витаминидаражасининг МФИ-20 кўрсаткичларибилансалбийкорреляциясибилантасдиқланади ($p = -0,51$; $p < 0,001$).

6. В12

танқислигибўлганбеморлардакўпинчамегаглобластикўзгаришларнинггематологикбелгилари, жумладанэритротситларнингўртачаҳажминингошиши (МСВ $87,5 \pm 3,16$ вс $83,39 \pm 6,23$) ваэритротситда гемоглобин концентрациясинингпасайиши (МСНС $325,9 \pm 23,0$ вс $332,6 \pm 15,8$) аниқланди, буметилланишбузилишинингтизимлихусусиятинитасдиқлайди.

7. В12

витаминибиланўринбосар

терапия

неврологикаломатларнингкамайишига (даволашдансўнг НСС нингдастлабки $9,82-10,1$ баллдантахминан $4,34-4,66$ баллгачапасайиши) васезувчанликнингяхшиланишигаолибкелади, бунда бир курс учун ≥ 150 мг доза энгсезиларли клиник таъсирни таъминлайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.10.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЭНДОКРИНОЛОГИИ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА Я.Х.ТУРАКУЛОВА**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Я.Х. ТУРАКУЛОВА**

КЕНДЖАЕВА КАМИЛА ШАМУХТАРОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА В12 У
ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ**

14.00.03 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ–2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2023.2.PhD/Tib.3490

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени акад. Ё.Х. Туракулова.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.endomarkaz.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Хайдарова Феруза Алимовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Рахимова Гульнара Нишановна
доктор медицинских наук, профессор

Камалов Тельман Туляганович
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Ташкентский Государственный Медицинский Университет

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.06/2025.27.12.Tib.10.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова. (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, дом 56. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: info@endomarkaz.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 100125, г.Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбек, дом 56. Тел/факс: (+99871) 262-27-02, e-mail: info@endomarkaz.uz).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2026 год.

(Протокол рассылки № ___ от «___» _____ 2026 года)

З.Ю. Халимова

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

У.А. Мирсаидова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор философии по медицинским наукам (PhD)

А.В.Алимов

Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней,

доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ(аннотациядиссертациидокторафилософии(PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире дефицит витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа рассматривается как важный фактор, усиливающий поражение периферической нервной системы. Витамин В12 (кобаламин) необходим для синтеза ДНК, нормального гемопоэза, а также для поддержания функций периферической и центральной нервной системы. С учётом широкого применения метформина в качестве препарата первой линии при лечении сахарного диабета 2 типа, актуальность изучения дефицита витамина В12 еще более возрастает.

Это обусловлено тем, что данное состояние развивается у значительной части пациентов, приводит к нарушению обмена гомоцистеина и повышает риск развития нейропатии, анемии и сердечно-сосудистых осложнений. Несмотря на доказанную эффективность и безопасность метформина, его длительное применение сопровождается развитием дефицита витамина В12 с частотой от 5,8% до 52%, что объясняется различиями в диагностических критериях, применяемых в различных исследованиях. Риск дефицита увеличивается с возрастом пациентов, при повышении дозы препарата и увеличении длительности лечения. Хотя клинические проявления, как правило, развиваются в течение 5–10 лет, нарушение всасывания может возникать уже через 4–6 месяцев после начала приёма метформина. Вместе с тем, несмотря на высокую распространённость дефицита витамина В12 и потенциально тяжёлые последствия, до настоящего времени отсутствуют единые международные рекомендации по диагностике, лечению и скринингу дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Таким образом, с учётом значимости дефицита витамина В12, повышение эффективности диагностики и лечения диабетической полинейропатии является одной из важных клинических задач современной эндокринологии.

В мире проводится ряд целевых научных исследований, посвящённых проблеме совокупного влияния диабетической полинейропатии и дефицита витамина В12. В этом направлении особое значение приобретают исследования, направленные на оценку клинического и нейрофизиологического значения дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, выявление факторов риска, оптимизацию мониторинга и обоснование методов коррекции, развитие диетотерапии, нутритивной поддержки и персонализированного подхода в лечении диабета, а также разработку алгоритмов скрининга дефицита витамина В12 у пациентов.

В нашей стране проводятся широкомасштабные мероприятия по совершенствованию системы здравоохранения, приведению медицинской сферы в соответствие с международными стандартами, включая социальную защиту населения и повышение качества медицинской помощи. В частности, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы предусматривается «...улучшение

качества оказания квалифицированной медицинской помощи населению в системе первичной медико-санитарной помощи...»¹. Исходя из поставленных задач, целесообразно предупреждение распространённости различных заболеваний среди населения, повышение уровня медицинского обслуживания на новый этап, внедрение передовых технологий, а также разработка эффективных методов лечения и профилактики.

Данная диссертационная работа в определённой степени направлена на реализацию задач, определённых в нормативно-правовых актах, таких как Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», Постановление от 7 декабря 2018 года № ПП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановление от 25 мая 2021 года № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения», Постановление от 1 января 2022 года № ПП-102 «О мерах по совершенствованию и расширению масштабов эндокринологической службы», а также других нормативно-правовых документов, регулирующих данную деятельность.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Настоящее исследование выполнено в соответствии с VI приоритетным направлением развития науки и технологий республики — «Медицина и фармакология».

Степень изученности темы. Проблема дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом (СД) изучена достаточно широко. Современные исследования подтверждают, что дефицит витамина В12 сопровождается повышением уровня гомоцистеина и метилмалоновой кислоты, снижением содержания метионина и фолиевой кислоты, что отражает функциональный дефицит кобаламина. Биохимические нарушения предшествуют клиническим проявлениям и включают мегалобластную анемию, сенсорную полинейропатию, фуникулярный миелоз, парестезии, атаксию, а также когнитивные нарушения (Baumann M. et al., 2019; Singh R. et al., 2021). Глобальные исследования показывают, что при длительном применении метформина частота дефицита витамина В12 варьирует от 5,8% до 52%, при этом риск возрастает с увеличением возраста пациентов, дозы препарата и продолжительности терапии. При этом клинические проявления могут развиваться лишь спустя 5–10 лет после начала лечения (Peixoto B. et al., 2023; Li J. et al., 2022). Несмотря на наличие многочисленных исследований, до настоящего времени не разработаны единые международные рекомендации по диагностике, лечению и скринингу дефицита витамина В12 у пациентов с СД. Применение лабораторных маркеров, таких как гомоцистеин и метилмалоновая кислота, ограничено отсутствием стандартизированных методик и унифицированных референсных значений, а также высокой стоимостью анализов (Singh R. et al.,

¹Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы».

2021; Аметов А.С. и др., 2021). Клинические исследования подтверждают, что заместительная терапия витамином В12 эффективна в снижении выраженности болевого синдрома и парестезий при диабетической нейропатии (Cassinadane A.V. et al., 2022).

В Узбекистане имеется ряд исследований, посвящённых клиническому значению дефицита витамина В12 при диабетической нейропатии (Хайдарова Ф.А. и др., 2025), ранней диагностике диабетической полинейропатии (Мамасаидов Ж.Т. и др., 2026), а также комплексному изучению диагностики диабетической полинейропатии (Умирова С.М., 2024). Однако в отечественной литературе практически отсутствуют комплексные клинические исследования, системно оценивающие влияние дефицита витамина В12 на течение и тяжесть диабетической полинейропатии.

В то же время остаются нерешёнными вопросы профилактического применения витамина В12 до развития клинических проявлений, а также определения его оптимальных доз, что обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований и разработки единых клинических рекомендаций.

Степень изученности проблемы. Проблема дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом (СД) изучена достаточно широко. Современные исследования подтверждают, что дефицит витамина В12 сопровождается повышением уровней гомоцистеина и метилмалоновой кислоты, снижением метионина и фолиевой кислоты, что отражает функциональный дефицит кобаламина. Биохимические нарушения предшествуют клиническим проявлениям, включая мегалобластную анемию, сенсорную полинейропатию, фуникулярный миелоз, парестезии, атаксию и когнитивные нарушения (Baumann M. et al., 2019; Singh R. et al., 2021). Глобальные исследования показывают, что частота его дефицита при длительном приёме метформина варьирует от 5,8 до 52%, а риск увеличивается с возрастом, дозой и длительностью терапии, при этом клинические проявления могут развиваться лишь через 5–10 лет после начала лечения (Peixoto B. et al., 2023; Li J. et al., 2022). Несмотря на наличие многочисленных исследований, единых международных рекомендаций по диагностике, лечению и скринингу дефицита витамина В12 у пациентов с СД до сих пор нет. Ограниченность применения лабораторных маркеров, таких как гомоцистеин и метилмалоновая кислота, связана с отсутствием стандартизированных методик и унифицированных референсных значений, а также высокой стоимостью анализа (Singh R. et al., 2021; Аметов А.С. и др., 2021). Клинические исследования подтверждают эффективность заместительной терапии витамином В12 в снижении выраженности боли и парестезий при диабетической нейропатии (Cassinadane A.V. et al., 2022).

В Узбекистане имеются ряд исследований, посвящённых клиническому значению дефицита В12 при диабетической нейропатии (Хайдарова Ф.А. и соавт., 2025), ранней диагностике диабетической полинейропатии (Мамасаидов Ж.Т. и соавт., 2026), комплексному изучению диагностики

диабетической полинейропатии (Умирова С.М., 2024). Однако, комплексных клинических исследований, системно оценивающих влияние дефицита витамина В12 именно на течение и выраженность диабетической полинейропатии, в отечественной литературе практически нет.

Вместе с тем остаются нерешёнными вопросы профилактического назначения витамина В12 до развития клинических проявлений и оптимальных дозировок, что обосновывает необходимость дальнейших исследований и выработки единых клинических рекомендаций.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова.

Цель исследования заключается в оценке клинического значения дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, его вклада в развитие и степень тяжести диабетической полинейропатии, а также в обосновании целесообразности мониторинга и коррекции дефицита витамина В12 на фоне терапии, направленной на контроль гликемии.

Задачи исследования:

определить частоту дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и охарактеризовать клинико-лабораторные особенности пациентов с различным уровнем витамина В12;

оценить взаимосвязь дефицита витамина В12 с наличием диабетической полинейропатии и когнитивных нарушений, их клинической выраженностью и степенью тяжести на основе клинических шкал и данных нейрофизиологических исследований;

проанализировать влияние терапии, направленной на контроль гликемии, включая длительность приёма метформина, на уровень витамина В12 и риск развития его дефицита;

оценить диагностическое и клиническое значение метаболических маркеров дефицита витамина В12 (гомоцистеин, метилмалоновая кислота) у пациентов с диабетической полинейропатией;

оценить динамику клинических и нейрофизиологических проявлений диабетической полинейропатии и когнитивных нарушений на фоне коррекции дефицита витамина В12.

Объект исследования: В качестве объекта исследования на первом этапе в течение 2024 года на основании обращаемости пациентов с сахарным диабетом (СД) и в соответствии с критериями отбора были включены 145 пациентов с различной длительностью заболевания; на втором этапе — 80 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, наблюдавшихся в амбулаторных условиях.

Предмет исследования: сыворотка крови для проведения биохимических и гормональных исследований.

Методы исследования. Для реализации поставленных задач использованы общеклинические, биохимические, иммунохимические, инструментальные методы, а также методы вариационной статистики.

Научная новизна исследования:

установлено, что дефицит витамина В12 при диабетической полинейропатии приводит к более выраженным нейрофизиологическим нарушениям периферических нервов, проявляющимся снижением скорости проведения нервного импульса и уменьшением амплитуды М-ответа;

доказано, что коррекция дефицита витамина В12 у пациентов с диабетической полинейропатией приводит к достоверному улучшению показателей стимуляционной электронейромиографии и частичному восстановлению функционального состояния периферических нервов;

установлена корреляционная взаимосвязь между уровнем витамина В12 в сыворотке крови и степенью тяжести клинических и нейрофизиологических проявлений диабетической полинейропатии, что обосновывает возможность его использования в качестве диагностического и прогностического маркера;

научно обоснована целесообразность включения определения уровня витамина В12 и проведения стимуляционной электронейромиографии в алгоритм ранней диагностики диабетической полинейропатии и мониторинга эффективности лечения.

Практические результаты исследования:

оптимизирован алгоритм раннего выявления и скрининга дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что позволило обеспечить раннюю диагностику неврологических и когнитивных нарушений;

обоснована возможность стратификации риска у пациентов, принимающих метформин, и их регулярного мониторинга, а также снижения риска развития дефицита витамина В12 и диабетической периферической нейропатии;

внедрение современных клинических рекомендаций и диагностических алгоритмов позволило повысить качество и доступность медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа;

разработка индивидуализированных схем лечения на основе уровня витамина В12, гомоцистеина и нейромиографических показателей обеспечила возможность своевременной профилактики неврологических и когнитивных осложнений.

Достоверность результатов исследования обосновывается применёнными в работе теоретическими подходами и методами, методической корректностью проведённых исследований, достаточным числом обследованных пациентов, использованием современных взаимодополняющих общеклинических, биохимических, гормональных, инструментальных и статистических методов обработки данных, сопоставлением полученных результатов с международными и

отечественными исследованиями, а также подтверждением выводов и результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что при сахарном диабете 2 типа дефицит витамина В12 представляет собой мультисистемное нарушение, затрагивающее периферическую, когнитивную и психоэнергетическую сферы; своевременное выявление и коррекция дефицита витамина В12 позволяет не только снизить выраженность диабетической нейропатии, но и улучшить когнитивные показатели, уменьшить степень астении и повысить качество жизни пациентов.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что у пациентов, принимающих метформин, особенно при наличии неврологической симптоматики или других признаков дефицита витамина В12, рекомендуется периодический контроль уровня витамина В12; в ряде случаев возможно рекомендовать профилактическое применение витамина В12.

Внедрение результатов исследования в практику.

На основании полученных научных результатов по клиническому значению дефицита витамина В12 у пациентов с диабетической полинейропатией:

первое научное положение: установлено, что дефицит витамина В12 при диабетической полинейропатии приводит к более выраженным нейрофизиологическим нарушениям периферических нервов, проявляющимся снижением скорости проведения нервного импульса и уменьшением амплитуды М-ответа; на основе данного положения предложения включены в содержание методических рекомендаций «Дефицит витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих метформин, и необходимость дополнительного приёма витамина В12», утверждённых научным советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (протокол № 2 от 4 марта 2025 года). Данные предложения внедрены в практическую деятельность Самаркандского филиала указанного центра (приказ № 21-н от 14.03.2025) и Ферганского филиала (приказ № 55 от 28.03.2025) (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 12 января 2026 года № 01/53). *Социальная эффективность:* раннее выявление дефицита витамина В12 позволяет снизить частоту осложнений диабетической полинейропатии (язвы, инфекции, ампутации) на 20–30%, уменьшить количество обращений за экстренной медицинской помощью, повысить приверженность пациентов лечению и снизить уровень инвалидизации среди лиц трудоспособного возраста. *Экономическая эффективность:* за счёт ранней диагностики и коррекции дефицита витамина В12 достигается экономия средств в размере 7 440 000–9 800 000 сумов в год, расходуемых на стационарное лечение данного заболевания, что обусловлено снижением

частоты осложнений диабетической полинейропатии, уменьшением потребности в дополнительных неврологических консультациях, обследованиях и дорогостоящей симптоматической терапии;

второе научное положение: доказано, что коррекция дефицита витамина В12 у пациентов с диабетической полинейропатией приводит к достоверному улучшению показателей стимуляционной электромиографии и частичному восстановлению функционального состояния периферических нервов; на основе данного положения предложения включены в содержание методических рекомендаций «Дефицит витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих метформин, и необходимость дополнительного приёма витамина В12», утверждённых научным советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (протокол № 2 от 4 марта 2025 года). Данные предложения внедрены в практическую деятельность Самаркандского филиала указанного центра (приказ № 21-н от 14.03.2025) и Ферганского филиала (приказ № 55 от 28.03.2025) (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 12 января 2026 года № 01/53). *Социальная эффективность:* проявляется в улучшении показателей качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL), по шкалам EQ-5D и SF-36, снижении временной и стойкой утраты трудоспособности, сокращении продолжительности листов нетрудоспособности и повышении удовлетворённости пациентов медицинской помощью. Прирост качества жизни в среднем составляет 0,05–0,1 QALY на одного пациента в год. *Экономическая эффективность:* достигается за счёт экономии средств в размере 7 440 000–9 800 000 сумов в год, расходуемых на стационарное лечение данного заболевания, что обусловлено профилактикой осложнений диабетической полинейропатии благодаря ранней диагностике и коррекции дефицита витамина В12, а также снижением потребности в дополнительных неврологических консультациях, обследованиях и дорогостоящей симптоматической терапии;

третье научное положение: установлена корреляционная взаимосвязь между уровнем витамина В12 в сыворотке крови и степенью тяжести клинических и нейрофизиологических проявлений диабетической полинейропатии, что обосновывает возможность его использования в качестве диагностического и прогностического маркера; на основе данного положения предложения включены в содержание методических рекомендаций «Дефицит витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих метформин, и необходимость дополнительного приёма витамина В12», утверждённых научным советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (протокол № 2 от 4 марта 2025 года). Данные предложения внедрены в практическую деятельность Самаркандского филиала указанного центра (приказ № 21-н от 14.03.2025) и Ферганского филиала (приказ № 55 от 28.03.2025) (заключение Научно-

технического совета при Министерстве здравоохранения от 12 января 2026 года № 01/53). *Социальная эффективность*: проявляется в формировании групп риска, обеспечении персонализированного подхода к диагностике и лечению, профилактике прогрессирования полинейропатии и снижении частоты тяжёлых осложнений. *Экономическая эффективность*: достигается за счёт экономии средств в размере 7 440 000–9 800 000 сумов в год, расходуемых на стационарное лечение данного заболевания, что обусловлено профилактикой осложнений диабетической полинейропатии благодаря ранней диагностике и коррекции дефицита витамина В12, а также снижением потребности в дополнительных неврологических консультациях, обследованиях и дорогостоящей симптоматической терапии;

четвёртое научное положение: научно обоснована целесообразность включения определения уровня витамина В12 и проведения стимуляционной электронейромиографии в алгоритм ранней диагностики диабетической полинейропатии и мониторинга эффективности лечения; на основе данного положения предложения включены в содержание методических рекомендаций «Дефицит витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих метформин, и необходимость дополнительного приёма витамина В12», утверждённых научным советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова (протокол № 2 от 4 марта 2025 года). Данные предложения внедрены в практическую деятельность Самаркандского филиала указанного центра (приказ № 21-н от 14.03.2025) и Ферганского филиала (приказ № 55 от 28.03.2025) (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 12 января 2026 года № 01/53). *Социальная эффективность*: проявляется в возможности раннего выявления положительного терапевтического эффекта, повышении точности клинического контроля и снижении уровня инвалидизации пациентов за счёт профилактики прогрессирования диабетической полинейропатии. *Экономическая эффективность*: достигается за счёт экономии средств в размере 7 440 000–9 800 000 сумов в год, расходуемых на стационарное лечение данного заболевания, что обусловлено профилактикой осложнений диабетической полинейропатии благодаря ранней диагностике и коррекции дефицита витамина В12, а также снижением потребности в дополнительных неврологических консультациях, обследованиях и дорогостоящей симптоматической терапии.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 16 научных работ, из них 4 статьи — в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики

Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 3 — в республиканских и 1 — в зарубежном журнале.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи работы, определены научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Первая глава «**Современное представление о дефиците витамина В12 при полинейропатиях**» посвящена обзору литературы, здесь раскрывается актуальность дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и его роль в патогенезе периферической полинейропатии, а также в развитии когнитивных нарушений. Приведен анализ системных нарушений в результате дефицита витамина В12, отдельно рассмотрены клинические симптомы дефицита, приведены рекомендации по мониторингу уровня В12 во время терапии метформином и коррекции дефицита витамина В12 посредством многопрофильной помощи. Отдельное внимание уделено стратегиям профилактики дефицита В12.

Во второй главе «**Характеристика материала и методы исследования**» диссертации дана общая характеристика обследованных участников. Исследование включало 2 этапа: одномоментное поперечное исследование и проспективную часть. На первом этапе исследования мы поставили цель изучить частоту дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

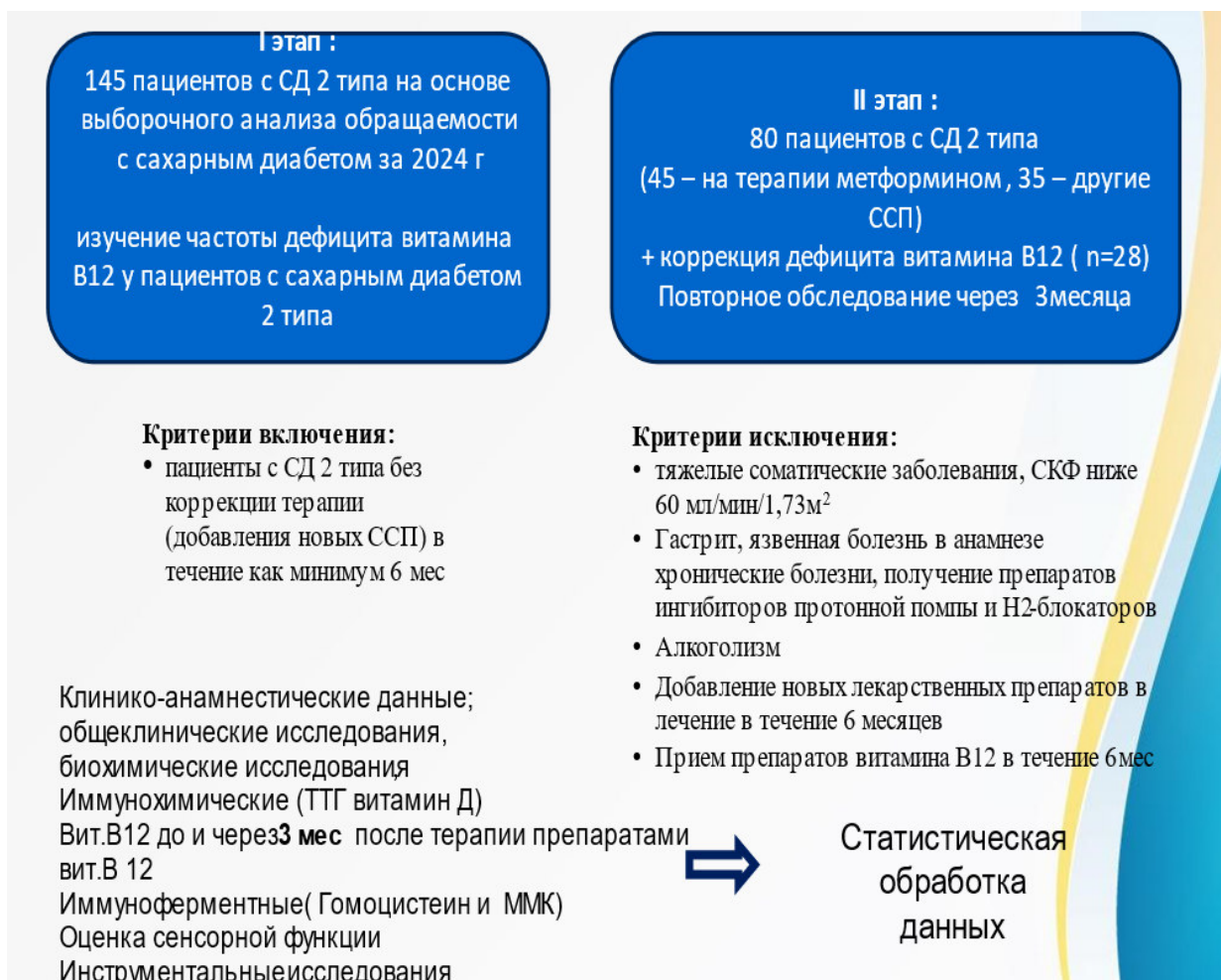


Рис 1. Дизайн исследования

Для этого мы провели изучение данных историй болезней 145 пациентов на основе выборочного анализа обращаемости пациентов с СД за 2024 г. Средний возраст пациентов составил $59,4 \pm 4,7$ года. Средняя длительность заболевания диабетом составила $9,5 \pm 3,3$ лет.

В проспективной части исследования для изучения взаимосвязи дефицита витамина В12 с приемом Метформина, а также для выявления наиболее оптимальной схемы восполнения дефицита витамина В12 мы обследовали 80 пациентов с СД2, получающих терапию сахароснижающими препаратами в течение не менее 6 месяцев без изменения схемы терапии. Из них 45 пациентов принимали Метформин. Пациенты, принимавшие другие группы сахароснижающих препаратов, составили контрольную группу. Средний возраст пациентов составил $56,0 \pm 10,3$ лет, средний стаж диабета – $7,1 \pm 6,6$ лет (от 6 мес до 33 лет). Средний уровень гликированного гемоглобина составил $10,2 \pm 2,6\%$, т.е. пациенты не достигали целевых значений HbA1c. Средний ИМТ $31,4 \pm 3,9$ кг/м², то есть пациенты имели избыточный вес и ожирение.

Далее группа пациентов, получавших метформин и имевших низкий уровень витамина В12 (28 пациентов) получала препараты витамина В12 в течение 6 месяцев. Обследование проводилось исходно и после 3 месяцев после начала терапии препаратами витамина В12.

Для оценки статуса витамина В12 использовался иммунохемилюминесцентный метод (референсные значения: 197–771 пг/мл). В соответствии с результатами обследования пациенты были разделены на две группы: I группа (дефицит витамина В12) — уровень В12 <197 пг/мл; II группа (норма) — уровень В12 в пределах 197–771 пг/мл.

Для обеих групп определялись: длительность сахарного диабета, длительность терапии метформином, показатели периферической невропатии (NDS, NSS), результаты нейромиографии, гематологические показатели (Hb, MCV, RBC, гомоцистеин).

Для оценки влияния терапии препаратами витамина В12 на клинические проявления диабетической полинейропатии пациенты были разделены на две группы: получающие витамин В12 (группа В12) и не получающие витамин В12 в виде лекарственного препарата (группа без В12). Пациентам была проведена оценка симптомов полинейропатии с помощью опроса наличия болей в конечностях, парестезий, онемения, оценка вибрационной чувствительности с помощью камертона, оценка пульсации сосудов нижних конечностей. Далее мы проводили оценку нейромиографических параметров, таких как латентность нервного импульса, амплитуда, фаза, а также ряда метаболических показателей: гликированный гемоглобин HbA1c, витамин В12, гомоцистеин, метилмалоновая кислота, фолиевая кислота до и после лечения препаратами витамина В12 в течение 3 месяцев. Данные анализировались статистически с помощью программ Excel, SPSS V.23, проводился корреляционный анализ дозы витамина В12 с нейромиографическими показателями. Параметрические данные представлены в виде средних \pm стандартное отклонение. Достоверность данных считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

В третьей главе «**Взаимосвязь дефицита витамина В12 и сахарного диабета 2 типа**» приведен анализ уровня витамина В12 среди пациентов с СД, обратившихся в клинику РСНПМЦЭ имени академика Ё.Х.Туракулова. Изучены данные историй болезней 145 пациентов на основе выборочного анализа обращаемости пациентов с сахарным диабетом за 2024 г. Из 145 пациентов 75 (52%) имели дефицит витамина В12. Пациенты с дефицитом и без дефицита витамина В12 были сопоставимого возраста и имели одинаковую длительность сахарного диабета, не отличались по уровню гликированного гемоглобина, железа сыворотки крови, креатинина и дозе принимаемого метформина. Длительность диабета не оказывает достоверного влияния на уровень витамина В12, что позволяет предположить наличие других доминирующих факторов дефицита (лекарственная терапия, питание, мальабсорбция). Однако можно наблюдать статистически значимые отличия в уровне гемоглобина, эритроцитов, среднего объема эритроцитов и концентрации в них гемоглобина, в уровне тромбоцитов, фолиевой кислоты.

На первом этапе мы поставили цель изучить частоту дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Для этого мы провели изучение данных историй болезней 145 пациентов на основе выборочного анализа обращаемости пациентов с СД за 2024 г.

При анализе корреляции между длительностью и концентрацией витамина В12 установлено:

- коэффициент Пирсона $r = -0,10$,
- $p = 0,424$ — связь статистически незначима.

Таким образом, **длительность диабета не оказывает достоверного влияния на уровень витамина В12**, что позволяет предположить наличие других доминирующих факторов дефицита (лекарственная терапия, питание, мальабсорбция).

В отношении осложнений сахарного диабета среди пациентов с нормальным и низким уровнем витамина В12 наблюдалась следующая картина:

Таблица 1

Характеристика осложнений сахарного диабета у пациентов с учётом нормального или низкого уровня витамина В12.

Осложнение	Нормальный уровень витамина В12 (n=70)	Дефицит витамина В12 (n=75)
Диабетическая ретинопатия	8 (11,4%)	14 (18,7%)
Непролиферативная	7 (10,0%)	9 (12,0%)
Препролиферативная	1 (1,4%)	4 (5,3%)
Пролиферативная	0	1 (1,3%)
Диабетическая энцефалопатия	41 (58,6%)	53 (70,7%)
Диабетическая полинейропатия	24 (34%)	47 (63%)
Бессимптомная		1 (1,3%)
Сенсорная	13 (18,6%)	20 (26,7%)
Сенсо-моторная	11 (15,7%)	26 (34,7%)
Снижение тактильной чувствительности	20 (28,6%)	27 (36,0%)
Снижение температурной чувствительности	25 (35,7%)	41 (54,7%)
Снижение болевой чувствительности	8 (11,4%)	11 (14,7%)
Вибрационная чувствительность (ср баллы)	3,12±0,2	3,65±0,3

Диабетическая ретинопатия была зарегистрирована чаще среди пациентов с дефицитом витамина В12, однако разница между группами не была статистически достоверной. В то время как существенные различия в регистрации диабетической энцефалопатии и дистальной диабетической полинейропатии наблюдались при дефиците витамина В12 с преобладанием сенсо-моторных нарушений. Снижение температурной, болевой и тактильной чувствительности фиксировались чаще среди пациентов с дефицитом витамина В12, тогда как в отношении уровня вибрационной чувствительности достоверных различий не наблюдалось.

Высокая частота нейропатий при выраженном гиповитаминозе В12 подчёркивает патогенетическую связь между дефицитом кобаламина и поражением периферической нервной системы.

Таким образом, высокая частота дефицита витамина В12 среди больных с диабетом требует включения его определения в стандарт

обследования. У пациентов с гиповитаминозом В12 наблюдается анемия с большим размером эритроцитов с некоторым повышением уровня тромбоцитов. Дефицит витамина В12 ассоциируется с увеличением частоты таких осложнений диабета, как диабетическая энцефалопатия и периферическая дистальная полинейропатия, с преобладанием сенсомоторной формы, со снижением температурной, болевой и тактильной чувствительности. Между уровнем витамина В12 и стажем диабета достоверной корреляции не выявлено ($r = -0,10$; $p > 0,05$). Полученные данные подтверждают необходимость раннего скрининга дефицита В12 у больных диабетом, особенно при клинических признаках анемии или нейропатии. ЭНМГ является эффективным методом диагностики поражений дистальных нервных волокон – при дефиците витамина В12 наблюдаются снижение скорости проведения нервного импульса и амплитуды М-ответа.

Далее мы провели анализ данных NDS (NeuropathyDisabilityScore), оценку боли, онемения, парестезий, ощущений жжения по NSS счету у больных сахарным диабетом в зависимости от уровня витамина В12.

Выявлены устойчивые отрицательные корреляции между уровнем В12 и тяжестью нейропатии (NDS, NSS), а также обратные связи с нарушениями болевой, тактильной и температурной чувствительности.

Вибрационная чувствительность, напротив, положительно коррелировала с уровнем В12 ($r = 0,44$; $p < 0,001$).

Корреляционный анализ показал достоверную обратную зависимость между уровнем витамина В12 и выраженностью диабетической невропатии ($r = -0,42$, $p = 0,001$ для NDS и $r = -0,37$, $p = 0,003$ для NSS и уровня витамина В12). Пациенты с дефицитом витамина В12 имели достоверно более выраженные сенсорные, болевые и вибрационные нарушения.

Полученные данные подтверждают, что дефицит витамина В12 существенно влияет на формирование клинических и нейрофизиологических признаков периферической нейропатии. Во всех анализируемых сенсорных модальностях (боль, тактильная, температурная, вибрационная) отмечено достоверное ухудшение восприятия при снижении уровня В12.

Снижение вибрационной чувствительности и повышение суммарного NSS характеризуют аксонально-демиелинизирующий тип поражения, типичный для В12-дефицитных состояний. Корреляции между уровнем В12 и NDS/NSS указывает на дозозависимую связь: чем глубже дефицит, тем тяжелее нейропатия. Наличие жгучей боли, парестезий и онемения у пациентов с низким В12 подтверждает участие кобаламина в поддержании миелинового обмена и регенерации периферических волокон.

Результаты согласуются с международными исследованиями, показавшими повышение частоты нейропатии при $V_{12} < 200$ пг/мл у пациентов, получающих метформин (Miolskietal., 2020; Guoetal., 2022).

Таким образом, дефицит витамина В12 у больных сахарным диабетом сопровождается достоверным снижением болевой, тактильной,

температурной и вибрационной чувствительности ($p < 0,01$). У пациентов с низким уровнем В12 значительно повышаются показатели NDS и NSS, отражающие выраженность диабетической нейропатии. Выявлены устойчивые отрицательные корреляции между концентрацией В12 и NDS/NSS ($r = -0,46 \dots -0,33$; $p < 0,01$). Результаты подтверждают патогенетическую роль дефицита В12 в развитии периферической нейропатии и необходимость регулярного мониторинга уровня витамина у пациентов с длительным течением диабета или получающих метформин. Коррекция дефицита В12 способна улучшать клинические и нейрофизиологические параметры чувствительности, что должно учитываться в комплексной терапии диабетической нейропатии.

В подглаве «**Взаимосвязь приема Метформина и возникновения дефицита витамина В12 у пациентов с СД**» мы провели одномоментное исследование с участием 80 пациентов с СД2, получающих терапию сахароснижающими препаратами в течение не менее 6 месяцев без изменения схемы терапии. Из них 45 пациентов принимали Метформин. Пациенты, принимавшие витамин В12 в течение предшествовавших 6 месяцев, в исследование не включались. Установлено, что утяжеление диабетической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ассоциировано с возрастом (от $47,2 \pm 3,1$ до $63,8 \pm 1,5$ лет; $p < 0,001$), длительности сахарного диабета (от $2,05 \pm 0,32$ до $10,82 \pm 1,13$ лет; $p < 0,001$) и продолжительности приёма метформина (от $1,0 \pm 0,2$ до $5,52 \pm 0,63$ лет; $p < 0,001$), при отсутствии достоверных различий по уровню HbA1c ($8,19-9,13\%$; $p > 0,05$) и суточной дозе метформина ($p > 0,05$). Доля пациентов с дефицитом витамина В12 оставалась высокой во всех группах и достигала 40%, при отсутствии значимых различий средних сывороточных уровней витамина ($p > 0,05$), что указывает на ограниченную диагностическую ценность его изолированного определения. Повышение уровней гомоцистеина (до $10,36 \pm 0,69$ мкмоль/л) и метилмалоновой кислоты (до $0,29 \pm 0,03$ мкмоль/л) отражало наличие функционального дефицита витамина В12.

Таблица 2

Характеристики пациентов в зависимости от наличия и формы ДПНП

Показатель	Бессимптомная ДПНП (n=10)	Сенсорная форма ДПНП (n=45)	Сенсорно-моторная форма ДПНП (n=25)	p
Возраст, лет	47,2±3,08	52,49±1,44	63,84±1,54	p ₁₋₂ =0,123 p ₂₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,0001
Длительность СД, годы	2,05±0,32	4,2±0,52	10,82±1,13	p ₁₋₂ =0,062 p ₂₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,0001
Длительность приема метформина, годы	1,0±0,2	2,1±0,36	5,52±0,63	p ₁₋₂ =0,165 p ₂₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,0001
Доза метформина, мг/сутки	1637,50±147,52	1446,77±99,94	1463,64± 114,06	p ₁₋₂ =0,373 p ₂₋₂ =0,912

				$p_{1-3}=0,414$
НвА1с, %	$8,19\pm 0,54$	$8,70\pm 0,27$	$9,13\pm 0,41$	$p_{1-2}=0,419$ $p_{2-2}=0,371$ $p_{1-3}=0,209$
Уровень витамина В12, пг/мл	$423,84\pm 115,96$	$489,18\pm 64,72$	$496,21\pm 105,8$	$p_{1-2}=0,661$ $p_{2-2}=0,952$ $p_{1-3}=0,692$
Доля пациентов с низким уровнем витамина В12	40%	31%	40%	$p_{1-2}=0,596$ $p_{2-2}=0,460$ $p_{1-3}=0,984$
Гомоцистеин, мкмоль/л	$9,97\pm 1,03$	$9,59\pm 0,39$	$10,36\pm 0,69$	$p_{1-2}=0,700$ $p_{2-2}=0,304$ $p_{1-3}=0,757$
ММК, мкмоль/л	$0,26\pm 0,03$	$0,23\pm 0,02$	$0,29\pm 0,03$	$p_{1-2}=0,603$ $p_{2-2}=0,189$ $p_{1-3}=0,649$
Вибрационная чувствительность, баллы	$6,1\pm 0,1$	$4,88\pm 0,10$	$1,1\pm 0,23$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{2-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$
NDS, баллы	$1,1\pm 0,23$	$3,02\pm 0,19$	$6,4\pm 0,27$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{2-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$
NSS: сумма баллов	$7,45\pm 0,43$	$9,23\pm 0,19$	$12,16\pm 0,37$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{2-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$
СПИ, м/с	$29,41\pm 4,64$	$23,86\pm 3,82$	$25,3\pm 9,17$	$p_{1-2}=0,360$ $p_{2-2}=0,885$ $p_{1-3}=0,692$
Амплитуда импульса, мВ	$8,65\pm 1,12$	$8,39\pm 0,87$	$5,85\pm 1,38$	$p_{1-2}=0,855$ $p_{2-2}=0,124$ $p_{1-3}=0,125$
Латентность импульса, мс	$7,62\pm 1,53$	$11,09\pm 1,74$	$11,94\pm 3,86$	$p_{1-2}=0,140$ $p_{2-2}=0,841$ $p_{1-3}=0,305$

Клиническое прогрессирование нейропатии сопровождалось снижением вибрационной чувствительности (с $6,1 \pm 0,1$ до $1,1 \pm 0,23$ балла; $p < 0,001$), увеличением выраженности неврологического дефицита по шкале NDS (с $1,1 \pm 0,23$ до $6,4 \pm 0,27$ балла; $p < 0,001$) и суммарного балла NSS (с $7,45 \pm 0,43$ до $12,16 \pm 0,37$ балла; $p < 0,001$). По данным стимуляционной электронейромиографии выявлено снижение скорости проведения нервного импульса, уменьшение амплитуды М-ответа (до $5,85 \pm 1,38$ мВ) и увеличение дистальной латентности (до $11,94 \pm 3,86$ мс), что свидетельствует о сочетанном аксонально-демиелинизирующем поражении периферических нервов. Полученные данные подтверждают значимую роль дефицита витамина В12 в формировании и тяжести диабетической полинейропатии и обосновывают необходимость его регулярного мониторинга у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Анализ по стадиям диабетической полинейропатии (ДПНП)

В исследование включили 80 пациентов с установленной стадией ДППП. Распределение по стадиям было неравномерное: стадия 2 являлась преобладающей и составила 81% выборки (n=65). Стадии 0 и 3 представлены единичными наблюдениями, что существенно ограничивает статистическую мощность попарных сравнений.

Таблица 3

Анализ по стадиям ДППП

Стадия ДППП	n	Гомоцистеин (мкмоль/л)	ММК (мкмоль/л)	Витамин В12 (пг/мл)
Стадия 0	1	8.5 медиана 8.5	0.13 медиана 0.13	850.7 медиана 850.7
Стадия 1	11	10.0 ± 3.1 медиана 9.0	0.26 ± 0.10 медиана 0.21	421.3 ± 348.0 медиана 335.1
Стадия 2	65	9.9 ± 3.0 медиана 8.85	0.26 ± 0.17 медиана 0.19	463.6 ± 432.5 медиана 298.5
Стадия 3	3	8.6 ± 1.7 медиана 8.5	0.18 ± 0.04 медиана 0.20	1001.8 ± 928.0 медиана 840.1

Анализ по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c)

Пациенты разделены на две группы по пороговому значению HbA1c = 7.0%: группа компенсации (<7.0%, n=14, 18%) и группа декомпенсации (≥7.0%, n=65, 82%).

Таблица 4

Анализ по биомаркерам дефицита витамина В12

Группа HbA1c	n	Гомоцистеин (мкмоль/л)	ММК (мкмоль/л)	Витамин В12 (пг/мл)
HbA1c < 7.0%	14	9.6 ± 2.4 медиана 8.75	0.24 ± 0.17 медиана 0.185	465.8 ± 413.2 медиана 380.4
HbA1c ≥ 7.0%	65	9.9 ± 3.1 медиана 8.90	0.25 ± 0.16 медиана 0.200	492.1 ± 460.9 медиана 284.1

Таблица 5

Частота ДППП по стадиям в зависимости от уровня HbA1c

	ДПНП 1	ДПНП 2	ДПНП 3
НвА1с до 7,0%	3	13	-
Уровень вит В12	347,1±19,7	477±42,8	
Уровень гомоцистеина	8,3±1,3	9,8±2,4	
Гомоцистеин высокий	1	9	
ММК	0,28±0,16	0,24±0,17	
ММК высокая	1	4	
Фолиевая кислота	9,1±5,3	7,8±3,2	
НвА1с выше 7,0%	8	52	3
Уровень вит В12	449,0±39,8	460,2±43,7	1001,8±92,8
Уровень гомоцистеина	10,6±3,4	9,9±3,2	8,6±1,7
Гомоцистеин высокий	5	34	2
ММК	0,25±0,08	0,27±0,17	0,18±0,04
ММК высокая	0	15	0
Фолиевая кислота	7,4±3,7	7,8±4,2	7,1±6,5

Таким образом, прямой линейной зависимости «ниже В12 → тяжелее нейропатия» в наших данных не прослеживается. Медиана В12 при стадии 1 — 335 пг/мл, при стадии 2 — 298 пг/мл, при стадии 3 — 840 пг/мл. Парадоксально высокий уровень при стадии 3 (n=3) почти наверняка объясняется активной терапией витамином В12 у наиболее тяжелых пациентов, а не биологическим феноменом. То есть данные «замутнены» фактом лечения, хотя назначение и прием препаратов витамина В12 пациенты отрицали.

Более информативны ММК и гомоцистеин как функциональные маркеры дефицита В12 — они отражают не запасы, а клеточное использование витамина: при стадии 2 с НвА1с $\geq 7\%$ повышенный гомоцистеин зафиксирован у **34 из 52 пациентов (65%)**, повышенная ММК — у **15 из 52 (29%)**. При стадии 1 с тем же уровнем НвА1с — только у 5 из 8 по гомоцистеину и ни у одного по ММК. Это намекает на то, что функциональный дефицит В12 нарастает по мере прогрессирования нейропатии на фоне декомпенсации.

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ групп пациентов в зависимости от уровня витамина В12. Группы пациентов с дефицитом

витамина В12 (n=28) и его нормальным уровнем (n=52) были сопоставимы по возрасту и стажу сахарного диабета ($p>0,05$). В то же время у пациентов с дефицитом витамина В12 отмечались достоверно более высокие суточные дозы метформина ($1708,93 \pm 84,12$ против $1281,82 \pm 90,48$ мг/сут; $p=0,001$) и большая продолжительность его приёма ($4,59 \pm 0,6$ против $2,2 \pm 0,37$ лет; $p=0,001$), что подтверждает роль длительной терапии метформином как фактора риска дефицита кобаламина. Уровень HbA1c в группе дефицита был статистически значимо выше ($9,64 \pm 0,4\%$ против $8,32 \pm 0,22\%$; $p=0,003$).

Таблица 6

Сравнительная характеристика групп пациентов в зависимости от уровня витамина В12

Показатели	Дефицит вит В12	Нормальный уровень вит В12	p
N	28	52	
Возраст, лет	$57,75 \pm 1,76$	$54,1 \pm 1,58$	0,149
Стаж СД, лет	$7,38 \pm 0,99$	$5,26 \pm 0,72$	0,088
Метформин доза, мг/сут	$1708,9 \pm 84,12$	$1281,8 \pm 90,48$	0,001
Длительность приема метформина, лет	$4,59 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,37$	0,001
вибрационная чувствительность, баллы	$4,09 \pm 0,33$	$4,43 \pm 0,2$	0,351
NDS, баллы	$4,14 \pm 0,4$	$3,67 \pm 0,32$	0,370
NSS, сумма баллов	$10,26 \pm 0,33$	$9,74 \pm 0,33$	0,315
HbA1c, %	$9,64 \pm 0,4$	$8,32 \pm 0,22$	0,003
Гомоцистеин (0.5-8.0 мкмоль/л)	$12,83 \pm 0,49$	$8,24 \pm 0,21$	0,0001
ММК (0.00-0.40 мкмоль/л)	$0,38 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,01$	0,0001
СПИ, м/с	$19,74 \pm 3,49$	$33,09 \pm 4,86$	0,034
Латентность импульса, мс	$16,57 \pm 2,79$	$9,39 \pm 3,01$	0,092
Амплитуда импульса, мВ	$6,75 \pm 1,69$	$7,96 \pm 0,50$	0,412

Несмотря на отсутствие достоверных различий по клиническим шкалам диабетической полинейропатии и вибрационной чувствительности ($p>0,05$), у пациентов с дефицитом витамина В12 выявлялись выраженные метаболические и нейрофизиологические нарушения. Отмечалось значимое повышение уровней гомоцистеина ($12,83 \pm 0,49$ против $8,24 \pm 0,21$ мкмоль/л; $p=0,0001$) и метилмалоновой кислоты ($0,38 \pm 0,03$ против $0,19 \pm 0,01$ мкмоль/л; $p=0,0001$), а также снижение скорости проведения нервного импульса ($19,74 \pm 3,49$ против $33,09 \pm 4,86$ м/с; $p=0,034$) с тенденцией к увеличению дистальной латентности и снижению амплитуды М-ответа. Полученные данные свидетельствуют о более выраженном субклиническом поражении периферических нервов при дефиците витамина В12 и подчёркивают необходимость его регулярного мониторинга у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Для более глубокой оценки факторов, ассоциированных с выраженностью диабетической периферической нейропатии, был проведён байесовский анализ с расчётом апостериорных оценок групповых средних и 95% доверительных (достоверностных) интервалов для ключевых клинико-лабораторных и нейрофизиологических показателей. байесовский анализ подтверждает и дополняет результаты традиционного статистического подхода, демонстрируя, что как дефицит витамина В12, так и неудовлетворительный гликемический контроль (повышенный HbA1c) ассоциированы с более выраженными клинико-функциональными проявлениями диабетической периферической нейропатии.

Использование байесовского подхода позволило учесть неопределённость и межиндивидуальную вариабельность показателей, а также продемонстрировать устойчивость выявленных тенденций даже при широких доверительных интервалах. Полученные данные подчёркивают мультифакторный характер поражения периферической нервной системы при сахарном диабете 2 типа и необходимость комплексной оценки, включающей гликемический контроль, статус витамина В $\square\square$ и длительность медикаментозной терапии.

Таблица 7

Влияние длительности терапии метформином на уровень витамина В12

Длительность приёма метформина	Средний уровень В12 (пг/мл)	Частота дефицита, %
<1 года	421 ± 102	8,1
1–3 года	332 ± 88	19,7
>3 лет	251 ± 74	41,5

Выявлена отрицательная корреляция между длительностью приёма метформина и уровнем В12 ($r = -0,49$; $p < 0,001$).

Таким образом, длительность приема метформина имела значение для появления парестезий, имела отрицательную корреляцию с вибрационной, температурной и тактильной чувствительностью.

Хотя средний уровень витамина В12 был ниже в группе пациентов, принимавших метформин, значимости уровня витамина В12 для развития клинических признаков диабетической полинейропатии мы не получили. Требуется проведение более подробных исследований для поиска объяснений взаимосвязи отдельных симптомов диабетической полинейропатии и приемом метформина.

Также интерес представило изучение возможного влияния препаратов других групп на уровень витамина В12.

Для статистической оценки использовались: сравнение средних уровней В $\square\square$ между получающими и не получающими терапию (t-тест Уэлча); сравнение частоты дефицита В12 (χ^2 Пирсона); анализ комбинаций (в топ-10 по распространённости).

Таблица 8

Уровень витамина В12 при различных видах терапии

Группа терапии	Получает (n)	Средний В ₁₂ , пг/мл	Не получает (n)	Средний В ₁₂ , пг/мл	p (t-тест)
Метформин	45	446,3 ± 38,9	35	598,9 ± 40,1	0.008
ПСМ	34	517,7 ± 42,7	46	456,8 ± 40,2	0.302
Инсулин	15	515,8 ± 43,5	65	475,9 ± 41,8	0.510
ДПП-4 ингибиторы	33	512,9 ± 45,6	47	462,7 ± 40,8	0.414
SGLT2 ингибиторы	10	502,2 ± 42,9	70	480,3 ± 41,5	0.714
аГПП-1	1	162,4	79	487,2 ± 42,0	-

Достоверное снижение уровня витамина В12 выявлено только при приёме метформина ($p = 0.008$). У остальных групп различия статистически незначимы.

Полученные результаты подтверждают, что наиболее выраженное влияние на уровень витамина В12 оказывает терапия метформином. Снижение концентрации кобаламина при длительном приёме метформина объясняется нарушением связывания комплекса «внутренний фактор–В12» с рецепторами в подвздошной кишке и уменьшением всасывания витамина в кишечнике. У пациентов, получающих комбинации препаратов с метформином, уровень В12 также был статистически ниже, чем при других схемах лечения, что согласуется с данными зарубежных исследований (Miolskietal., 2020; Zhangetal., 2022; Guoetal., 2022).

Дефицит В12 сопровождается повышенной частотой анемии (41%) и диабетической нейропатии (около 70%), что подчёркивает его клиническое значение. При этом длительность диабета не оказывает достоверного влияния на концентрацию В12, что указывает на медикаментозную природу выявленных изменений.

Таким образом, метформин-индуцированный гиповитаминоз В₁₂ является ключевым фактором риска для развития анемии и нейропатии у больных сахарным диабетом. Среди больных с дефицитом В₁₂ анемия встречается у 41 %, нейропатия — у 69,9 %. Единственной группой терапии,

достоверно ассоциированной со снижением уровня В12 и повышением частоты дефицита, является метформин ($p < 0,05$). Приём метформина в составе комбинированных схем (особенно с ПСМ, ДПП-4 и SGLT2 ингибиторами) сопровождается наиболее низкими уровнями В12. Длительность заболевания не оказывает значимого влияния на уровень В12, что указывает на преобладающее влияние фармакологических факторов. Для пациентов, длительно получающих метформин, необходимо регулярное определение витамина В12 (не реже 1 раза в год) и, при необходимости, профилактическая коррекция дефицита.

В подглаве «**Маркеры дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом**» мы изучили взаимосвязь дефицита витамина В12 у пациентов сахарным диабетом 2 типа с гипергомоцистеинемией. Исследование провели у пациентов с дефицитом витамина В12 – средний уровень витамина В12 в крови составил $135,7 \pm 40,4$ пг/мл (при норме 197-771 пг/мл).

Средний уровень гомоцистеина составил $12,8 \pm 2,6$ мкмоль/л (норма 0,5-8,0 мкмоль/л), средний уровень метилмалоновой кислоты – $0,34 \pm 0,14$ пг/мл.

При анализе данных подгруппы пациентов с нормальным уровнем В12 в зависимости от уровня гомоцистеина, достоверных отличий по показателям ДПП, контроля гликемии, осложнений СД, показателей ЭНМГ получено не было (данные не приведены), однако наблюдалась тенденция к снижению уровня витамина В12 при высоком уровне гомоцистеина: $811,75 \pm 85,2$ против $965,33 \pm 91,9$ пг/мл ($p=0,132$).

Корреляция уровня гомоцистеина с уровнем витамина В12, со стадией ДПП и с дозой Метформина была слабой и недостоверной ($r=0,13$; $0,12$; $-0,04$ и $-0,05$, соответственно). Относительно уровня ММК, получена слабая корреляционная связь с уровнем витамина В12 ($r=0,24$) и дозой Метформина ($r=-0,27$). Интересно, что длительность приема Метформина имела положительную слабую корреляцию с уровнем гомоцистеина ($r=0,24$), тогда как уровень ММК имел слабую отрицательную корреляцию с длительностью диабета ($r=-0,23$).

Таким образом, в нашем исследовании недостаток витамина В12 действительно сопровождался повышением уровня гомоцистеина. Уровень гомоцистеина был одинаково высоким у пациентов с разными формами ДПП. Однако ожидаемого повышения уровня ММК мы не наблюдали – уровень ММК находился в пределах референсных значений, что требует проведения дальнейших исследований.

В подглаве «**Коррекция дефицита витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**» мы изучили влияние терапии препаратами витамина В12 на динамику симптомов, аналогичных проявлениям диабетической периферической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающим терапию метформином.

У пациентов с лабораторно подтвержденным дефицитом витамина В12, проведена терапия путем внутримышечного введения препаратов вит В12 в

дозе 2 мг в течение 10 дней с последующим приемом пероральных препаратов витамина В12 в течение более 3 месяцев.

Через 3 месяца после лечения проведена повторная оценка симптомов полинейропатии и вышеуказанных лабораторных показателей.

В течение 3 месяцев в обеих группах пациентов мы не наблюдали достоверного изменения уровня гликированного гемоглобина: средний уровень среди всех пациентов через 6 месяцев составил $8.70 \pm 1.87\%$. Уровень витамина В12 (пг/мл) статистически значимо повысился в группе пациентов, получавших витамин В12 (468.8 ± 105.3 пг/мл) по сравнению с пациентами, не получавшими супплементацию витамином В12 (135.1 ± 41.8 пг/мл, $p < 0.05$). Уровень гомоцистеина статистически значимо снижался на фоне приема витамина В12 (6.5 ± 2.5 мкмоль/л против 13.1 ± 2.6 мкмоль/л, $p < 0.05$), что сопряжено со снижением риска прогрессирования нейропатии, а также сердечно-сосудистых осложнений. Уровень метилмалоновой кислоты также достоверно снизился на фоне приема витамина В12 (0.24 ± 0.11 мкмоль/л против 0.34 ± 0.14 мкмоль/л, $p < 0.05$), что подтверждает адекватный статус витамина В12.

Средний балл вибрационной чувствительности повысился с 3.97 ± 0.24 до 4.82 ± 0.26 ($p=0.019$). Чувство онемения в нижних конечностях перестали испытывать 88% пациентов, парестезии – 84% пациентов. Боли в нижних конечностях уменьшились у 15%, были купированы у 58% пациентов.

Уровень витамина В12 коррелировал с тактильной чувствительностью: коэффициент корреляции Спирмена 0,5 ($p=0,015$), наличие парестезий – с уровнем гомоцистеина – коэффициент корреляции 0,49 ($p=0,046$).

Нейромиографические показатели значительно улучшились после получения витамина В12: Более низкие значения латентности проведения импульса были получены в группе пациентов, получавших витамин В12 (4.2 ± 0.1 мс), что свидетельствует о лучшей проводимости нерва. Амплитуда импульса имела тенденцию к увеличению после приема витамина В12 (3.9 ± 0.2 мВ), что отражает улучшение сигнальной функции нерва. Скорость проведения нервного импульса достоверно повысилась в группе В12, что подтверждает улучшение нейромышечной координации.

Данные нашего исследования подтверждают важность регулярного контроля уровня витамина В12 у пациентов, получающих метформин. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной дозировки витамина В12 и его влияния на прогрессирование нейропатии.

В настоящее время имеется ряд проблем с измерением уровня витамина В12. Уровень витамина В12 в сыворотке может оставаться в пределах нормы даже при наличии дефицита, поскольку в организме могут присутствовать нестабильные формы витамина или резервные запасы. На уровень витамина В12 могут влиять различные физиологические и патофизиологические факторы, включая функцию печени, наличие анемии и использование определенных медикаментов. Для более точной оценки статуса витамина В12 рекомендуется проводить определение уровня метилмалоновой кислоты (ММК) и гомоцистеина, которые более чутко реагируют на недостаток

витамина. Повышенные уровни гомоцистеина указывают на недостаток метаболизма витамина В12 и могут коррелировать с тяжестью неврологических симптомов.

В нашем исследовании действительно, низкий уровень витамина В12 сопровождался повышением уровня гомоцистеина и метилмалоновой кислоты, однако с симптомами полинейропатии мы получили статистически значимую корреляцию только для уровня витамина В12 и гомоцистеина.

Восполнение уровня витамина В12 сопровождалось улучшением со стороны симптоматики диабетической полинейропатии. Наилучшие результаты получены в отношении улучшения вибрационной чувствительности, снижения частоты жалоб на боли и онемение нижних конечностей.

Дополнительный прием витамина В12 оказывает положительное влияние на нейромиографические и метаболические показатели у пациентов с СД2, получающих метформин. В клинической практике рекомендуется регулярный контроль уровня витамина В12 и своевременная коррекция его дефицита для предотвращения прогрессирования диабетической нейропатии.

Таким образом, несмотря на работы, показывающие, что измерение уровня витамина В12 в крови не является надежным индикатором дефицита, особенно при наличии полинейропатии, нам представляется обоснованным оценивать уровень витамина В12 в сочетании с гомоцистеином у пациентов с СД 2 типа, принимающих метформин более 4 лет. Восполнение дефицита витамина В12 необходимо для улучшения со стороны симптомов диабетической полинейропатии. Остаётся открытым вопрос по поиску оптимальных режимов восполнения дефицита витамина В12 и о необходимости получения витамина В12 пациентам, длительно получающим метформин, но имеющим нормальный уровень витамина В12 в крови, что требует проведения дальнейших исследований.

Следующий вопрос, который мы поставили перед собой, был определить, какова минимальная доза витамина В12, необходимая для восполнения дефицита при длительном приеме метформина?

Для ответа на этот вопрос мы провели сравнительное исследование среди 28 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с клиническими проявлениями диабетической нейропатии.

20 пациентов принимали препарат в общей курсовой дозе ниже 150 мг (до 1500 мкг в сутки в течение более 3 месяцев).

8 пациентов получили общую курсовую дозу выше 150 мг (максимально 190 мг). Через 3 месяца после проведенного лечения проведена оценка NSS и NDSS, а также уровня витамина В12.

Из симптомов, составляющих NSS и NDSS, достоверная разница после лечения была получена только по критерию «жжение» ($1,46 \pm 0,19$ баллов против $0,88 \pm 0,13$ баллов, $p=0,022$) между группами; уменьшение парестезий отмечено достоверно больше в группе пациентов, получавших большую курсовую дозу витамина В12 (87,5% против 15,0%, $p=0,005$). Со стороны

других симптомов периферической нейропатии достоверной разницы между группами не выявлено.

Таким образом, для уменьшения нейропатических симптомов, связанных с дефицитом витамина В12 у пациентов с СД 2 типа, длительно получающих метформин, необходим прием витамина В12 в дозе как минимум 150 мг за курс терапии (в течение 3 месяцев).

В подглаве «**Изучение взаимосвязи когнитивных нарушений и уровня витамина В12**» для оценки влияния дефицита витамина В12 на функциональное состояние пациентов с сахарным диабетом 2 типа была проведена сравнительная оценка когнитивных функций по Монреальской шкале когнитивных функций (MoCA) и выраженности астенических проявлений по субъективной шкале оценки астении (MFI-20).

Средний суммарный балл по шкале MoCA у пациентов с нормальным уровнем витамина В12 составил 27 ± 2 балла, что соответствует норме когнитивных функций. У пациентов с дефицитом В12 (уровень < 197 пг/мл) средний балл был достоверно ниже — 19 ± 3 балла ($p < 0,001$), что соответствует лёгким когнитивным нарушениям. Наиболее выраженные различия отмечались в разделах, отражающих внимание, отсроченное воспроизведение и абстрактное мышление, где снижение уровня В12 коррелировало с ухудшением концентрации и памяти.

У пациентов с нормальным уровнем витамина В12 средний балл оценки по Монреальской шкале был в пределах нормы (26–30). Группа пациентов с дефицитом В12 соответствовала в среднем зоне лёгких когнитивных нарушений (18–25), ближе к нижней границе нормы у пациентов с длительным диабетом. Обнаружена положительная корреляция между уровнем витамина В12 и итоговым баллом MoCA ($r = +0,46$, $p = 0,002$), что указывает на прямую зависимость сохранности когнитивных функций от обеспеченности кобаламином.

При анализе субъективной выраженности астении **MFI-20** выявлены существенные различия между группами. Пациенты с нормальным уровнем витамина В12 характеризовались умеренной усталостью и удовлетворительной физической активностью (общая сумма — 36 ± 8 баллов). У лиц с дефицитом В12 показатели астении были достоверно выше — 70 ± 10 баллов ($p < 0,001$), что соответствует выраженной физической и психической утомляемости.

Между уровнем витамина В12 и суммарным баллом MFI-20 выявлена достоверная отрицательная корреляция ($r = -0,51$, $p < 0,001$). Это свидетельствует о том, что снижение концентрации В12 сопровождается усилением как физической, так и психической астении, снижением активности и мотивации.

Таким образом, при нормальном уровне В12 преобладает лёгкая астения, не влияющая существенно на активность. При дефиците В12 была отмечена выраженная физическая и психическая усталость, снижение мотивации, концентрации и работоспособности.

Совместная оценка когнитивных (MoCA) и астенических (MFI-20) показателей позволила выявить системный характер влияния дефицита витамина В12. У пациентов с дефицитом В12 наблюдается снижение когнитивных функций (внимание, память, абстрактное мышление); повышение выраженности физической и психической усталости; уменьшение мотивации и активности. В совокупности эти изменения ухудшают адаптационные возможности и качество жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что подчёркивает необходимость ранней диагностики и коррекции дефицита витамина В12.

Таблица 9

Взаимосвязь когнитивных нарушений с уровнем витамина В12

Показатель	Норма В12	Дефицит В12
MoCA, баллы	27 ± 2	19 ± 3
MFI-20, сумма	36 ± 8	70 ± 10
Корреляция уровня В12 с MoCA	$r = +0,46, p = 0,002$	
Корреляция уровня В12 с MFI-20	$r = -0,51, p < 0,001$	

Результаты исследования показали, что чем ниже уровень витамина В12, тем выраженнее когнитивные и астенические расстройства. Включение MoCA и MFI-20 в оценку пациентов с СД 2 типа целесообразно для раннего выявления функциональных дефицитов и оценки эффективности заместительной терапии В12.

В разделе заключения автор проводит сравнительный анализ результатов настоящего исследования с данными литературы, согласно которым длительное применение метформина (>3 лет) снижает концентрацию витамина В12 на 20–40% (deGrootetal., 2020; Arodaetal., 2016). Патогенетическим механизмом является нарушение абсорбции комплекса «витамин В12 – внутренний фактор Кастла» в дистальном отделе подвздошной кишки под влиянием метформина.

Полученные нами данные подтверждают эти результаты: у пациентов, принимавших метформин более 3 лет, частота дефицита витамина В12 составила 41,5%. Низкий уровень В12 сопровождался достоверным увеличением суммарных баллов NDS и NSS, что отражает более тяжёлое течение периферической невропатии.

Кроме того, выявлено повышение уровня гомоцистеина при дефиците В12, что указывает на участие гипергомоцистеинемии в механизмах повреждения нервных волокон. Эти данные согласуются с исследованиями O’Leary и соавт. (2018), показавшими связь между повышенным гомоцистеином и аксональной нейропатией у пациентов с диабетом. Автор приводит алгоритм действий врача эндокринолога при ведении пациентов с СД 2 типа с риском дефицита витамина В12.

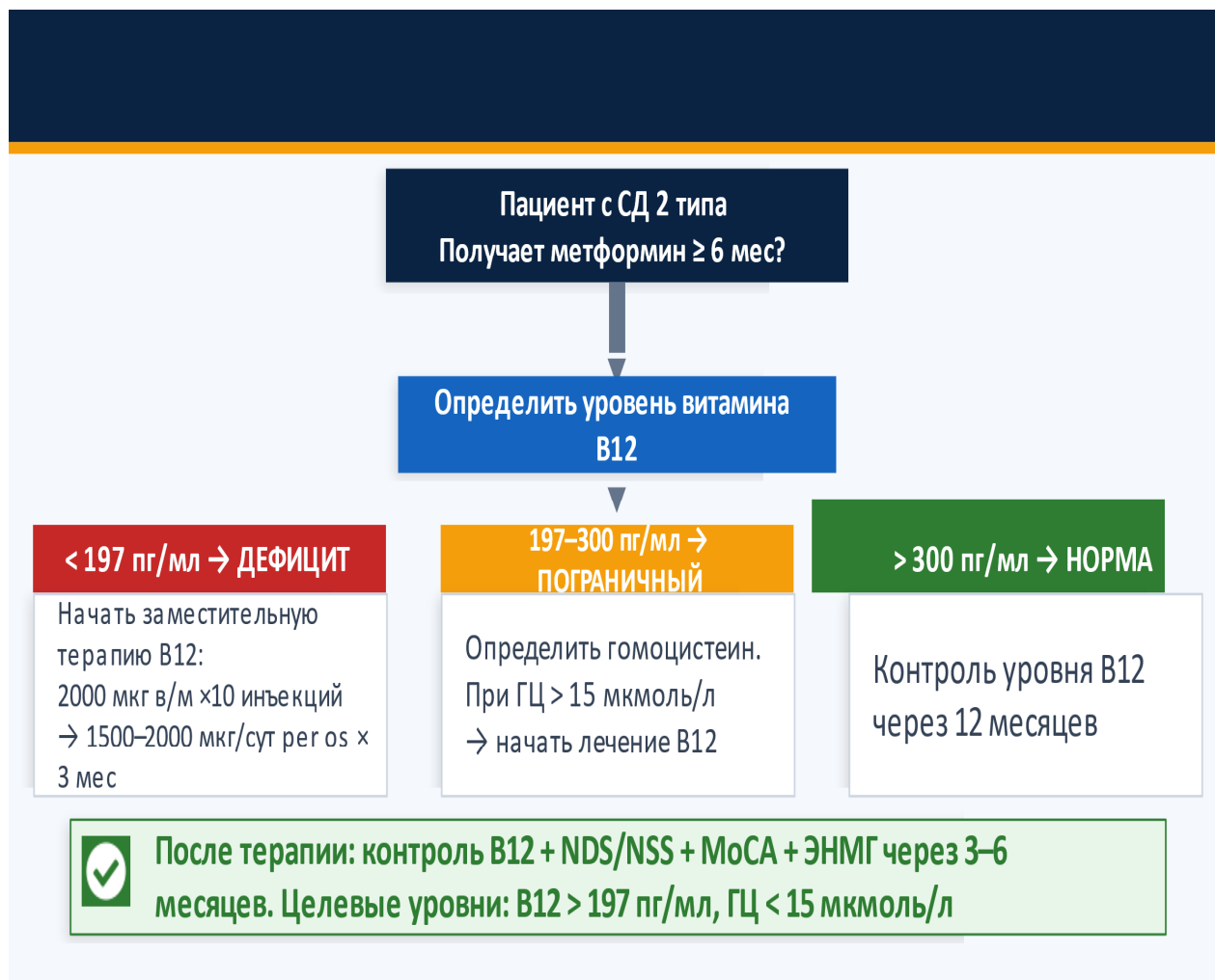


Рис. 2. Алгоритм действий врача- эндокринолога при ведении пациентов с сахарным диабетом 2 типа с риском дефицита витамина В12

ВЫВОДЫ

1. У больных сахарным диабетом 2 типа, длительно принимающих метформин, выявляется высокая частота дефицита витамина В12 (до 41,5 % при длительности терапии > 3 лет), что подтверждает роль длительной терапии метформином как ведущего фактора риска нарушения обмена кобаламина. В группе дефицита витамина В12 (n=28) пациенты получали более высокие дозы метформина по сравнению с группой без дефицита (1708,93±84,12 vs 1281,82±90,48 мг/сут; p=0,001) и имели большую длительность приёма метформина (4,59±0,6 vs 2,2±0,37 лет; p=0,001).

2. Дефицит В12 ассоциирован с более выраженными клиническими проявлениями диабетической невропатии: повышение баллов NDS и NSS сопровождалось ухудшением нейромиеографических показателей, включая снижение скорости проведения нервного импульса на 12,3%, амплитуды М-ответа на 25,5% и увеличение дистальной латентности на 24,5%.

3. Установлена достоверная отрицательная корреляция уровня витамина В12 со степенью тяжести периферической невропатии ($r = -0,42$; $p = 0,001$) и длительностью приёма метформина ($r = -0,49$; $p < 0,001$), что указывает на мультифакторный характер поражения периферических нервов.

4. У пациентов с дефицитом В12 наблюдается значимое снижение когнитивных функций: средний балл МоСА составил 19 ± 3 против 27 ± 2 в группе с нормой В $\square\square$ ($p < 0,001$). Наиболее выражены нарушения памяти, внимания и абстрактного мышления. Между уровнем В $\square\square$ и показателями МоСА обнаружена положительная корреляция ($r = +0,46$; $p = 0,002$).

5. По шкале MFI-20 у больных с дефицитом В12 отмечена выраженная физическая и психическая астения (70 ± 10 против 36 ± 8 баллов; $p < 0,001$), что подтверждается отрицательной корреляцией уровня витамина В12 с показателями MFI-20 ($r = -0,51$; $p < 0,001$).

6. У пациентов с дефицитом В12 чаще выявлялись гематологические признаки мегалобластных изменений, включая увеличение среднего объёма эритроцитов (MCV $87,5 \pm 3,16$ vs $83,39 \pm 6,23$) и снижение концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC $325,9 \pm 23,0$ vs $332,6 \pm 15,8$), что подтверждает системный характер нарушения метилирования.

7. Заместительная терапия витамином В12 приводит к уменьшению неврологических симптомов (снижение NSS после лечения примерно до 4,34–4,66 балла при исходных 9,82–10,1) и улучшению чувствительности, при этом доза ≥ 150 мг за курс обеспечивает наиболее выраженный клинический эффект.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE
SCIENTIFIC DEGREE DSc.06/2025.27.12.Tib.10.01 AT
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER
ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOVA**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER
ACADEMICIAN Y.Kh. TURAKULOV**

KENDJAEVA KAMILA SHAMUKHTAROVNA

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF VITAMIN B12 DEFICIENCY IN
PATIENTS WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY**

14.00.03 – Endocrinology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT–2026

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number №B2023.2.PhD/Tib3490.

The dissertation was prepared at the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulov.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.endomarkaz.uz) and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal at (www.ziyo.net).

Scientific supervisor:

Haydarova Feruza Alimovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Rakhimova Gulnara Nishanovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Kamalov Telman Tulyaganovich
Doctor of Medical Sciences

Leading organization:

Tashkent State Medical University

The defense of the dissertation will be held on "_____" _____ 2026, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.06/2025.27.12.Tib.10.01 at the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova (Address: 100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02, e-mail: info@endomarkaz.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Republican specialized scientific and practical medical center of endocrinology named after academician Y.Kh. Turakulova, (registered No. _____), (100125, Tashkent city, Mirzo Ulugbek district, Mirzo Ulugbek street. 56. Tel/fax: (+99871)262-27-02).

Abstract of the dissertation sent out on « _____ » _____ 2026 year.
(mailing report №. _____ on « _____ » _____ 2026 year).

Z.Yu. Khalimova

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

U.A. Mirsaidova

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Philosophy (PhD) in Medical Sciences

A.V. Alimov

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION(abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study: to assess the clinical significance of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus, its contribution to the development and severity of diabetic polyneuropathy, as well as to substantiate the feasibility of monitoring and correcting vitamin B12 deficiency in the context of glycaemia-controlling therapy.

The object of the study: At the first stage, conducted throughout 2024, 145 patients with diabetes mellitus (DM) of varying disease duration were included based on healthcare-seeking presentations and in accordance with the selection criteria; at the second stage, 80 patients with type 2 diabetes mellitus were included, who were observed in an outpatient setting.

Scientific novelty of the study:

it was established that vitamin B12 deficiency in diabetic polyneuropathy leads to more pronounced neurophysiological impairments of peripheral nerves, manifested by a decrease in nerve conduction velocity and a reduction in M-response amplitude;

it was demonstrated that correction of vitamin B12 deficiency in patients with diabetic polyneuropathy results in a statistically significant improvement in stimulation electroneuromyography parameters and partial restoration of peripheral nerve functional status;

a correlation was identified between serum vitamin B12 levels and the severity of clinical and neurophysiological manifestations of diabetic polyneuropathy, substantiating its use as a diagnostic and prognostic marker;

the feasibility of including serum vitamin B12 assessment and stimulation electroneuromyography in the algorithm for early diagnosis of diabetic polyneuropathy and monitoring of treatment effectiveness was scientifically substantiated.

Implementation of the research results: The results of the study were successfully implemented in the practical activities of the Samarkand and Fergana branches of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan named after Academician Y.Kh. Turakulov (Samarkand: orders no. 21-n of 14.03.2025; Fergana: order no. 55 of 28.03.2025), as well as in the Samarkand branch again (order no. 21-n of 14.03.2025).

Structure and scope of the dissertation:The dissertation consists of an introduction, three chapters, a conclusion, practical recommendations, and a list of references. The total length of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОНҚИЛИНГ АНИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

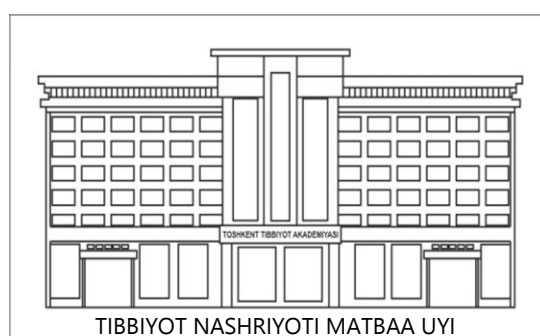
Їбўлим (Їчасть; Їpart)

1. Хайдарова Ф.А., Кенджаева К.Ш. Динамика симптомов диабетической полинейропатии на фоне восполнения дефицита витамина В12 // *Tibbiyotdayangikun.* – 2024. – №73. – ISSN 2181-712X. (14.00.00; №22)
2. Хайдарова Ф.А., Кенджаева К.Ш. 2-тур қандли диабет биланоғриган беморларда витамин В12 етишмовчилининг таъсири // *Биология ватиббийётмуаммолари.* – 2024. – №6(157). – ISSN 2181-5674. (14.00.00; №19)
3. Хайдарова Ф.А., Кенджаева К.Ш. Важность определения метаболитов витамина В12 у пациентов с сахарным диабетом // *Биология ватиббийётмуаммолари.* – 2025. – №6(157). – ISSN 2181-5674. (14.00.00; №19)
4. Хайдарова Ф.А., Алиева А.В., Кенджаева К.Ш. Relationship of vitamin В12 Deficiency metabolites in patients with type 2 diabetes mellitus // *American Journal of Medicine and Medical Sciences.* – 2024. – Vol.14, №7. – p-ISSN 2165-901X; e-ISSN 2165-9036. (14.00.00; №2)

Їбўлим (Їчасть; Їpart)

5. Хайдарова Ф.А., Кенджаева К.Ш. Динамика симптомов периферической диабетической полинейропатии на фоне восполнения дефицита витамина В12 // *Материалы Научно-Практической Конференции молодых учёных эндокринологов-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: Возможное и Реальное».* – 2024.
6. Хайдарова Ф.А., Кенджаева К.Ш. The dynamics of symptoms of peripheral diabetic polyneuropathy against the background of vitamin В12 deficiency replenishment // *Вестник Ташкентской Медицинской Академии.* – 2024. – ISSN 2181-7812. – 23.04.2024.
7. Хайдарова Ф.А., Алиева А.В., Кенджаева К.Ш. Vitamin В12 Deficit mimics diabetic polyneuropathy in patients taking metformin // *European Congress of Endocrinology.* – 2024.
8. Алиева А.В., Кенджаева К.Ш. Гомоцистеин как маркер дефицита витамина В12 у больных с диабетической полинейропатией // *Материалы научной конференции «Проблемы биофизики и биохимии».* – 2024.
9. Хайдарова Ф.А., Кенджаева К.Ш. Study of vitamin В12 Deficiency metabolites in patients with type 2 diabetes mellitus // *Международная конференция молодых ученых «Научная эндокринология глазами молодежи».* – 2025. – ISSN 2181-3426.
10. Хайдарова Ф.А., Кенджаева К.Ш. What is the minimum dose of vitamin В12 required to correct the deficiency during long-term metformin use? // *Joint Congress of ESPE and ESE.* – 2025.

Автореферат «Ўзбекистон тиббиёт ахборотномаси» журнали
тахририятида таҳрирдан ўтказилди.



Босмахоналицензияси:

7716



Разрешено к печати: 4 мая 2026 года
Объем – 3,3 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «TimesNewRoman»
Заказ № 286 - 2026. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru