УЎК: 616.24-002.5:616.379-008.64:614.4

2-ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН БИРГА КЕЧГАН ВА АЛОҲИДА ЎПКА ТУБЕРКУЛЁЗИДА БАЛҒАМДАГИ ЎЗГАРИШЛАРНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ



Холматова Гулхаё Азимжановна[1], Халимова Замира Юсуповна[2], Жураева Мохигул Азимжановна[1], Ашуралиева Нилюфархон Дильшод қизи[1]
1 - Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Андижон ш.;
2 - Академик Ё.Х.Туракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МОКРОТЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И БЕЗ НЕГО

Холматова Гулхаё Азимжановна[1], Халимова Замира Юсуповна[2], Жураева Мохигул Азимжановна[1], Ашуралиева Нилюфархон Дильшод кизи[1]
1 - Андижанский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Андижан;
2 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

SPUTUM CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WITH AND WITHOUT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Kholmatova Gulkhayo Azimzhanovna[1], Khalimova Zamira Yusupovna[2], Juraeva Mokhigul Azimzhanovna[1], Ashuralieva Nilyufarkhon Dilshod kizi[1]
1 - Andijan State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Andijan;
2 - Academician Yo.Kh. Turakulov Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Endocrinology, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: info@adti.uz

Резюме. *Мақсад: ўпка туберкулёзи билан касалланган беморларда 2-тур қандли диабет (ҚД2) мавжудлигига қараб балғамнинг микроскопик, молекуляр-генетик ва бактериологик кўрсаткичларини ҳамда балғам конверсияси муддатларини қиёсий баҳолаш. Материал ва усуллар: фаол ўпка туберкулёзи билан касалланган 250 нафар бемор текширилди: туберкулёз моноинфекцияси (ТБ, n=100) ва ҚД2 билан бирга кечган туберкулёз (ТБ+ҚД2, n=150). Балғам микроскопияси, Xpert MTB/RIF ва экма текшируви ўтказилди, даволашнинг 2-ойида балғам конверсияси баҳоланди. Натижалар: бошланғич микроскопиянинг 2+/3+ градациялари ТБ+ҚД2 гуруҳида 78,0%, ТБ гуруҳида 39,0% беморда аниқланди (p<0,001). Xpert мусбатлиги мос равишда 77,3% ва 58,0% ни ташкил этди (RR=1,33; 95% ИО 1,10–1,61). Икки ойда балғам конверсияси ТБ+ҚД2 гуруҳида 40,0%, ТБ гуруҳида 65,0% беморда қайд этилди, конверсия бўлмаслиги хавфи коморбид гуруҳда 1,71 марта юқори бўлди (p<0,001). Конверсиягача бўлган вақт медианаси мос равишда 89,5 ва 58,5 кунни ташкил этди (p<0,001). HbA1c (OR=1,14), бошланғич микроскопия градацияси (OR=1,41) ва дориларга чидамли туберкулёз (OR=1,83) конверсия кечикишининг мустақил предикторлари бўлди. Хулоса: ҚД2 ўпка туберкулёзида бактериал юкламани оширади ва балғам конверсиясини кечиктиради, бу гликемия назоратини кучайтириш ва интенсив даволаш фазаси давомийлигини индивидуаллаштиришни талаб этади.*

Калит сўзлар: *ўпка туберкулёзи, 2-тур қандли диабет, балғам микроскопияси, Xpert MTB/RIF, бактериал юклама, балғам конверсияси.*

Abstract. *Aim: to compare microscopic, molecular-genetic and bacteriological sputum parameters and the timing of sputum conversion in patients with pulmonary tuberculosis with and without type 2 diabetes mellitus (T2DM). Materials and methods: 250 patients with active pulmonary tuberculosis were examined: tuberculosis alone (TB, n=100) and tuberculosis with T2DM (TB+T2DM, n=150). Sputum smear microscopy, Xpert MTB/RIF and culture were performed, and sputum conversion was assessed at month 2 of treatment. Results: baseline smear grades 2+/3+ were found in 78.0% of TB+T2DM patients and in 39.0% of TB patients (p<0.001). Xpert positivity was 77.3% and 58.0%, respectively (RR=1.33; 95% CI 1.10–1.61). At month 2, sputum conversion was achieved in 40.0% of TB+T2DM patients and in*

65.0% of TB patients; the risk of non-conversion was 1.71 times higher in the comorbid group (p<0.001). Median time to conversion was 89.5 and 58.5 days, respectively (p<0.001). HbA1c (OR=1.14), baseline smear grade (OR=1.41) and drug-resistant tuberculosis (OR=1.83) were independent predictors of delayed conversion. Conclusion: T2DM increases the bacterial load in pulmonary tuberculosis and delays sputum conversion, which calls for tighter glycaemic control and an individualised duration of the intensive phase of treatment.

Keywords: *pulmonary tuberculosis, type 2 diabetes mellitus, sputum smear microscopy, Xpert MTB/RIF, bacterial load, sputum conversion.*

Ўпка туберкулёзи билан касалланган беморларда қандли диабет (ҚД) коморбидлиги жаҳон фтизиатрияси ва эндокринологиясининг энг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Қандли диабет ва туберкулёз дунё бўйича аҳоли ўлимининг асосий сабаблари қаторига киради.

Тадқиқот мақсади: ўпка туберкулёзи билан касалланган беморларда 2-тур қандли диабет (ҚД2) мавжудлигига қараб балғамнинг микроскопик, молекуляр-генетик ва бактериологик кўрсаткичларини ҳамда балғам конверсияси муддатларини қиёсий баҳолаш.

Мақсадга эришиш учун қуйидаги вазифалар қўйилди:

туберкулёз моноинфекцияси (ТБ) ва ҚД2 билан бирга кечган туберкулёз (ТБ+ҚД2) гуруҳларида бошланғич балғам микроскопияси, Xpert MTB/RIF ва экма натижаларини қиёслаш; интенсив даволаш босқичи якунида балғам конверсияси кўрсаткичларини ва конверсиягача бўлган вақтни баҳолаш; икки ойда балғам конверсияси бўлмаслигининг предикторларини аниқлаш.

Тадқиқот объекти: қандли диабет мавжуд ва мавжуд бўлмаган фаол ўпка туберкулёзи билан касалланган беморлар.

Тадқиқот предмети: балғамнинг микроскопик, молекуляр-генетик ва бактериологик кўрсаткичлари, балғам конверсияси муддатлари ва уларга таъсир этувчи омиллар.

Глюкоза миқдори юқори бўлган муҳитда ўстирилган моноцитларда Mtb нинг ҳужайра ичидаги ўсиши стандарт муҳитдагига нисбатан кучаяди, ҚД2 билан оғриган беморлар ва соғлом шахслардан олинган моноцитларда эса бу кўрсаткич деярли фарқ қилмайди, бу гипергликемиянинг ўзи иммун жавобни сусайтиришини кўрсатади [6]. Қандли диабетда макрофаглар фагоцитози бузилади, вакуолалар ҳосил бўлиши ва гигант ҳужайралар сони камаяди. Глюкозанинг юқори даражаси Mtb нинг макрофагларга адгезияси ва ютилишини ҳам камайтиради, инфекция устидан назоратни сусайтиради [2]. Қон зардобида D витамини даражасининг пасайиши ҚД2 билан оғриган беморлар моноцитларида Mtb нинг жадал ўсиши билан боғлиқ [1], глутатион танқислиги эса ушбу беморларнинг Mtb га мойиллигини оширувчи омиллардан бири ҳисобланади [3]. Моноцитлардан ҳосил бўлган макрофагларда (МДМ) глюкоза даражаси LL-37 антимикроб пептиди экспрессиясига ва Mtb нинг ҳужайра ичидаги ўсишини назорат қилишга таъсир кўрсатади [4]. ҚД2 билан оғриган беморлар қонида Mtb билан рағбатлантиришдан сўнг нейтрофиллар ва моноцитлар томонидан фагоцитознинг камайиши кузатилади, гарчи умумий антимикобактериал фаоллик назорат гуруҳидан фарқ қилмаса-да [5]. Юқори глюкоза шароитида THP-1 ҳужайраларида Mtb нинг LAMP-1/2 билан ко-локализацияси бузилиши нуқсонли фагоцитоз ва фагоцитоздан кейинги элиминация бузилишидан далолат беради [2].

Тадқиқотга фаол ўпка туберкулёзи билан касалланган 250 нафар бемор киритилди: туберкулёз моноинфекцияси (ТБ гуруҳи) – 100 нафар ва 2-тур қандли диабет билан бирга кечган туберкулёз (ТБ+ҚД2 гуруҳи) – 150 нафар. Туберкулёзсиз қандли диабет билан оғриган беморларда балғам текшируви клиник кўрсатмага эга бўлмагани сабабли ушбу гуруҳ балғам таҳлилига киритилмади. Барча беморларда балғамнинг бошланғич микроскопияси, GeneXpert MTB/RIF молекуляр-генетик тести ва экма текшируви ўтказилди, даволашнинг 2-ойида микроскопия ва экма такрорланди. Статистик таҳлилда Пирсон χ^2 мезони, 95% ишонч оралиғи (ИО) билан нисбий хавф (RR) ва имкониятлар нисбати (OR), Крамер V коэффициенти, Манн–Уитни U-мезони ва кўп омилли логистик регрессия қўлланилди.

Жадвал 1. Бошланғич балғам микроскопияси натижалари

№	Натижа	ТБ, n (%)	ТБ+ҚД2, n (%)
1	Манфий	11 (11,0)	6 (4,0)
2	Якка КЧТ	21 (21,0)	10 (6,7)
3	1+	29 (29,0)	17 (11,3)
4	2+	23 (23,0)	47 (31,3)
5	3+	16 (16,0)	70 (46,7)

Изоҳ: КЧТ – кислотага чидамли таёқчалар. Пирсон $\chi^2=42,333$; df=4; p<0,001; Крамер V=0,412.

Жадвал 2. Бошланғич молекуляр-генетик ва бактериологик кўрсаткичлар

№	Кўрсаткичлар	ТБ, n (%)	ТБ+ҚД2, n (%)	χ^2	p	RR (95% ИО)	Хулоса
1	Xpert MTB мусбат	58 (58,0)	116 (77,3)	9,705	0,002	1,33 (1,10–1,61)	Ишончли
2	Бошланғич экма мусбат	68 (68,0)	120 (80,0)	4,012	0,045	1,18 (1,01–1,38)	Ишончли
3	RIF-резистентлик аниқланган	22 (22,0)	45 (30,0)	1,972	0,373	—	Ишончсиз

Изоҳ: RIF-резистентлик бўйича ноаниқ натижалар алоҳида категорияда ҳисобга олинди (df=2); χ^2 Йейтс тузатмаси билан ҳисобланди.

Жадвал 3. Mtb ярим миқдорий бактериал юкламасининг тавсифи (Xpert MTB/RIF)

№	Юклама даражаси	ТБ, n (%)	ТБ+ҚД2, n (%)
1	Trace	8 (13,8)	5 (4,3)
2	Very low	8 (13,8)	7 (6,0)
3	Low	10 (17,2)	16 (13,8)
4	Medium	18 (31,0)	35 (30,2)
5	High	14 (24,1)	53 (45,7)

Изоҳ: фақат Xpert-мусбат ҳолатлар таҳлил қилинган (ТБ n=58; ТБ+ҚД2 n=116). χ^2=12,335; df=4; p=0,015; Крамер V=0,266.

Жадвал 1 да ўпка туберкулёзи билан касалланган беморларда бацилла ажратиш даражаси ҚД2 коморбидлиги мавжудлиги ёки йўқлигига қараб қиёсий таҳлил қилинган. Гуруҳлар ўртасидаги фарқ юқори даражада ишончли бўлиб (p<0,001), коморбид беморларда бацилла ажратиш ҳажми сезиларли даражада юқори бўлди. Массив бацилла ажратиш (3+) ТБ+ҚД2 гуруҳида 46,7% (70 нафар), ТБ гуруҳида эса 16,0% (16 нафар) беморда қайд этилиб, деярли 3 баравар кўп кузатилди.

Мўътадил бацилла ажратиш (2+) ТБ+ҚД2 гуруҳида 31,3% (47 нафар) беморда аниқланиб, ТБ гуруҳидаги кўрсаткичдан (23,0%) 8,3 фоиз пунктга юқори бўлди.

Кам бацилла ажратиш (манфий, якка КЧТ ва 1+) ТБ гуруҳида беморларнинг асосий қисмини (**61,0%**) ташкил этган бўлса, ТБ+ҚД2 гуруҳида бу кўрсаткич бор-йўғи 22,0% га тенг бўлди.

ТБ+ҚД2 гуруҳида бацилла ажратишнинг бундай юқори бўлиши қуйидаги иммунологик ўзгаришлар билан боғлиқ:

Ўпка тўқимаси деструкцияси: гипергликемия ва сурункали яллиғланиш фонида альвеоляр макрофаглар ва Т-хелперлар (CD4+) фаолияти сусаяди, натижада ўпкада ҳимоя тўсиғи – специфик гранулёма сифатли шаклланмайди. Иммун тизими микобактерияларни чеклай олмаслиги оқибатида казеоз некроз ва кенг кўламли парчаланиш (каверналар) юзага келади.

Mtb нинг фаол кўпайиши: макрофаглар ичидаги лизосомал ферментлар фаоллиги пасайгани сабабли *Mycobacterium tuberculosis* ҳужайра ичида эркин ва тез кўпаяди, бу эса микобактерияларнинг бронхлар орқали ташқи муҳитга массив равишда (2+ ва 3+ даражада) ажралишига сабаб бўлади.

Натижада қандли диабет фонида туберкулёз жараёни нафақат оғир клиник шаклда кечади, балки бундай беморлар эпидемиологик жиҳатдан атрофдагилар учун ўта хавфли инфекция манбаи ҳисобланади.

Бошланғич микроскопия градацияси гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ қилди (χ^2=42,333; p<0,001). ТБ гуруҳида 2+ ва 3+ натижалар жами 39,0% ни, ТБ+ҚД2 гуруҳида эса 78,0% ни ташкил этди. Крамер V=0,412 кўрсаткичи гуруҳ ва микроскопик бактериал юклама ўртасидаги боғлиқлик ўртача-кучли эканлигини кўрсатди.

Xpert MTB/RIF мусбатлиги ТБ+ҚД2 гуруҳида 77,3%, ТБ гуруҳида 58,0% бўлиб, коморбид гуруҳда Xpert-мусбат натижа эҳтимоли 1,33 марта юқори бўлди (RR=1,33; 95% ИО 1,10–1,61; p=0,002). Бошланғич экма мусбатлиги ҳам ТБ+ҚД2 гуруҳида кўпроқ кузатилди (80,0% ва 68,0%; RR=1,18; 95% ИО 1,01–1,38; p=0,045). Рифампицинга резистентлик частотасидаги фарқ (30,0% ва 22,0%) статистик аҳамиятга эга бўлмади (p=0,373).

Жадвал 3 да GeneXpert MTB/RIF (ёки Ultra) молекуляр-генетик тести ёрдамида аниқланган *Mycobacterium tuberculosis* ДНКси миқдори (бактериал юклама даражаси) акс эттирилган.

Ушбу натижалар микроскопия маълумотларини тўлдиради ва тасдиқлайди. Пирсон χ^2 мезони бўйича гуруҳлар ўртасидаги фарқ ишончли бўлиб (χ^2=12,335; p=0,015), ТБ+ҚД2 гуруҳида бактериал юклама юқори даражалар томон силжиган.

Беморлар балғамида микобактериялар ДНКси миқдорининг (бактериал юкламанинг)

тақсимланиши касалликнинг иккала гуруҳда турлича патогенетик йўналишда ривожланишини тасдиқлади.

Юқори бактериал юклама (High) ТБ+ҚД2 гуруҳида 45,7% (53 нафар), ТБ гуруҳида эса 24,1% (14 нафар) беморда аниқланди. Ўрта юклама (Medium) улуши иккала гуруҳда деярли бир хил бўлди (30,2% ва 31,0%).

Минимал бактериал юклама (Trace ва Very low) ТБ гуруҳида жами 27,6% (16 нафар) беморда қайд этилган бўлса, ТБ+ҚД2 гуруҳида бундай паст юклама деярли 3 баравар кам – бор-йўғи 10,3% (12 нафар) беморда аниқланди. Ушбу тақсимот коморбид гуруҳда юқори микобактериал юклама устунлигини кўрсатди. Молекуляр даражада бактериал юкламанинг ТБ+ҚД2 гуруҳида юқори позицияларда тўпланиши қуйидаги иммунологик қонуниятлардан далолат беради:

Муҳитнинг метаболик қулайлиги: қандли диабетдаги сурункали гипергликемия ва тўқималар ишемияси (кислород етишмовчилиги) *M. tuberculosis* учун қулай муҳит яратади, тўқималардаги глюкозанинг юқори концентрацияси эса микобактериялар репликациясини тезлаштиради.

Ҳужайравий ва гуморал ҳимоя омилларининг сусайиши: Th1 туридаги иммун жавобнинг сустлиги сабабли специфик цитокинлар микобактериялар кўпайишини чеклаш хусусиятини йўқотади, бу эса GeneXpert тестида Medium ва ундан юқори юкламаларнинг устунлигига сабаб бўлади.

Молекуляр-генетик тадқиқот натижалари қандли диабет билан бирга кечган туберкулёзда бацилла ажратиш нафақат микроскопик, балки молекуляр-генетик (миқдорий) даражада ҳам юқори фаолликка эга эканлигини кўрсатади.

Икки ойда микроскопия мусбатлигининг сақланиши ТБ+ҚД2 гуруҳида 52,0%, ТБ гуруҳида 29,0% ни ташкил этиб, RR=1,79 (95% ИО 1,27–2,53) бўлди. Экма мусбатлигининг сақланиши мос равишда 60,0% ва 35,0% ни ташкил этди. Шундай қилиб, икки ойда конверсия бўлмаслиги коморбид гуруҳда 1,71 марта кўпроқ кузатилди (95% ИО 1,27–2,31).

Жадвал 4 да интенсив даволаш босқичи якунида (2-ойда) балғам конверсияси (манфийлашиши) кўрсаткичлари келтирилган. Ушбу кўрсаткич моноинфекция ва коморбидлик шароитида даволаш самарадорлигининг энг муҳим мезони ҳисобланади. Крамер V=0,237 кўрсаткичи қандли диабет мавжудлиги ва 2-ойда балғам манфийлашиши ўртасида ўртача кучдаги статистик аҳамиятли боғлиқлик борлигини кўрсатади.

ТБ+ҚД2 гуруҳида бактериологик конверсиянинг кечикиши ушбу коморбидликка хос бўлган қуйидаги патогенетик механизмлар билан изоҳланади:

Фармакокинетик тўсиқлар: диабетик гастропатия, микроангиопатия ва жигардаги ўзгаришлар силга қарши асосий дори воситалари (изониазид, рифампицин) сўрилишини ва уларнинг қондаги терапевтик концентрациясини камайтиради.

Ўпка тўқимасидаги деструктив каверналар атрофида қон айланишининг бузилиши (диабетик ангиопатия) дори воситалари ва иммун ҳужайраларининг инфекция ўчоғига кириб боришини қийинлаштиради. Альвеоляр макрофагларнинг паст фагоцитар фаоллиги эса нобуд бўлган бактериялар ва казеоз массаларнинг ўпкадан тозаланишини (клиренсини) секинлаштиради.

Жадвал 4. Даволашнинг 2-ойида балғам текшируви натижалари

№	Натижа	ТБ гуруҳи, n (%)	ТБ+ҚД2 гуруҳи, n (%)	χ^2	p	RR (95% ИО)	OR
1	Микроскопия мусбат	29 (29,0)	78 (52,0)	12,042	<0,001	1,79 (1,27–2,53)	2,65
2	Экма мусбат	35 (35,0)	90 (60,0)	14,017	<0,001	1,71 (1,27–2,31)	2,79
3	Конверсия бўлмаган	35 (35,0)	90 (60,0)	14,017	<0,001	1,71 (1,27–2,31)	2,79
4	Конверсия бўлган	65 (65,0)	60 (40,0)	14,017	<0,001	—	—

Изоҳ: конверсия – 2-ойда микроскопия ва экма натижаларининг манфийлашиши сифатида баҳоланди. Крамер V=0,237.

Жадвал 5. Балғам конверсиясигача бўлган вақтнинг гуруҳлараро таққосланиши

Кўрсаткич	ТБ гуруҳи	ТБ+ҚД2 гуруҳи	U	p	Ранг-бисериал r
Кун, Me [Q1–Q3]	58,5 [45,0–95,5]	89,5 [67,2–116,8]	4335	<0,001	0,422

2-ойда бактериологик конверсиянинг кечикиши ТБ+ҚД2 гуруҳида даволашнинг интенсив фазасини (масалан, 3 ойгача) узайтиришни ҳамда гликемия назоратини қатъийлаштиришни талаб қилувчи муҳим клиник белги ҳисобланади.

Жадвал 5 да балғам конверсиясигача кетган вақтнинг (кунларда) медианаси (Me) ва квартилларараро оралиғи [Q1–Q3] келтирилган. Манн–Уитни U-мезони (U=4335; p<0,001) ва эффект ҳажми (r=0,422 – ўртачадан кучлигача бўлган таъсир) коморбидлик конверсиягача бўлган муддатни сезиларли даражада узайтиришини кўрсатади.

Конверсиягача бўлган вақт интенсив даволаш босқичида касалликнинг оғирлиги ва даволаш самарадорлигини баҳоловчи муҳим интеграл кўрсаткич ҳисобланади. Параметрик бўлмаган статистика усуллари ёрдамида ўтказилган таҳлил қандли диабет ҳамроҳлиги конверсия муддатининг сезиларли узайишига олиб келишини кўрсатди.

ТБ гуруҳида балғам конверсиясигача бўлган вақт медианаси 58,5 кунни ташкил этди, квартилларараро оралиқ 45,0 дан 95,5 кунгача бўлди (Me [Q1–Q3] = 58,5 [45,0–95,5]). ТБ+ҚД2 гуруҳида эса медиана 89,5 кунгача узайиб, квартилларараро оралиқ 67,2–116,8 кунни ташкил этди (Me [Q1–Q3] = 89,5 [67,2–116,8]). Коморбид беморларда конверсия медиана бўйича 31 кун кечроқ юз берди.

Гуруҳлар ўртасидаги фарқ Манн–Уитни U-мезони бўйича юқори даражада статистик ишончли бўлди (U=4335; p<0,001). Эффект ҳажми (r=0,422) қандли диабет омилининг конверсия муддати узайишига сезиларли таъсирини тасдиқлайди.

Коморбид гуруҳда конверсия муддатининг бундай узайиши бир нечта патогенетик омиллар билан боғлиқ. Сурункали тизимли яллиғланиш (метаяллиғланиш) ва Т-ҳужайравий иммунитет депрессияси туфайли ўпка тўқимасидаги казеоз некроз ўчоқлари секин сўрилади, бу эса клиник симптомлар (йўтал, иситма, ҳолсизлик) ва интоксикация даврининг чўзилишига сабаб бўлади.

2-тур қандли диабет билан коморбид ҳолатларда силга қарши дори воситаларини самарали қўллаш учун гликемияни барқарорлаштириш (инсулинотерапия дозасини тўғри танлаш) талаб этилади. Декомпенсацияланган қандли диабет силга қарши терапиянинг токсик таъсирини (айниқса, жигарга) кучайтиради, бу эса даволашни тез-тез тўхтатиш ёки қўшимча симптоматик даво курсларини тайинлаш заруратини туғдиради.

Қандли диабет билан бирга кечган ўпка туберкулёзида балғам конверсияси медиана бўйича тахминан 1 ойга кечикади. Бу ҳолат даволаш муддатининг узайишига ва соғлиқни сақлаш тизимига иқтисодий юкламанинг ортишига олиб келади ҳамда коморбид беморлар учун алоҳида даволаш стандартларини ишлаб чиқиш зарурлигини кўрсатади.

HbA1c нинг ҳар 1% га ошиши икки ойда конверсия бўлмаслиги эҳтимолини 1,14 марта оширди (95% ИО 1,06–1,23; p<0,001). Бошланғич микроскопия градациясининг ҳар бир босқичга ошиши OR=1,41 (95% ИО 1,09–1,81; p=0,009) билан боғлиқ бўлди. Дориларга чидамли туберкулёз (DR-TB) ҳолати учун OR=1,83 (95% ИО 1,00–3,34; p=0,050) ни ташкил этди. Ёш, жинс ва тана вазни индекси (ТВИ) мустақил статистик аҳамиятга эга бўлмади.

Олинган натижалар – ТБ+ҚД2 гуруҳида юқори бактериал юклама, икки ойда мусбатликнинг кўпроқ сақланиши ва конверсиянинг кечикиши – Осиё ва Европа когорталарида кузатилаётган умумий тенденцияга мос келади. Бироқ мутлақ кўрсаткичлар бўйича олинган натижалар оғир клиник популяцияни акс эттиради.

Жадвал 6. Икки ойда балғам конверсияси бўлмаслигининг предикторлари (кўп омилли логистик регрессия)

№	Предикторлар	B	OR	95% ИО	p	Натижа
1	Ёш (ҳар 1 йил)	0,021	1,021	0,997–1,045	0,082	Чегаравий
2	Жинс	-0,230	0,794	0,435–1,450	0,453	Аҳамиятсиз
3	ТВИ (ҳар 1 кг/м²)	0,038	1,039	0,981–1,100	0,197	Аҳамиятсиз
4	HbA1c (ҳар 1%)	0,134	1,143	1,061–1,232	<0,001	Мустақил
5	Микроскопия градацияси (ҳар 1 босқич)	0,341	1,406	1,089–1,814	0,009	Мустақил
6	DR-TB	0,604	1,829	1,001–3,343	0,050	Мустақил

Изоҳ: B – регрессия коэффициенти; ТВИ – тана вазни индекси; DR-TB – дориларга чидамли туберкулёз. Модел омнибус-тести p<0,001; McFadden R^2=0,146; Хосмер–Лемешоу тести p=0,486; AUC=0,743; аниқлик 69,2%.

Хулоса. ТБ+ҚД2 гуруҳида бошланғич балғам микроскопиясининг юқори градациялари устун бўлиб, 2+/3+ натижалар 78,0% ни, ТБ гуруҳида эса 39,0% ни ташкил этди (χ^2=42,333; p<0,001; Крамер V=0,412). Xpert MTB мусбатлиги ТБ+ҚД2 гуруҳида 77,3%, ТБ гуруҳида 58,0% бўлиб, коморбид ҳолатда Xpert-мусбат натижа эҳтимоли 1,33 марта юқори бўлди (95% ИО 1,10–1,61).

Даволашнинг 2-ойида микроскопия мусбатлиги ТБ+ҚД2 гуруҳида 52,0%, ТБ гуруҳида 29,0% ни ташкил этди (RR=1,79; 95% ИО 1,27–2,53). Икки ойда балғам конверсияси ТБ гуруҳида 65,0%, ТБ+ҚД2 гуруҳида 40,0% беморда қайд этилиб, конверсия бўлмаслиги коморбид гуруҳда 1,71 марта кўпроқ кузатилди (p<0,001).

Балғам конверсиясигача бўлган вақт медианаси ТБ гуруҳида 58,5 кун, ТБ+ҚД2 гуруҳида 89,5 кун бўлиб, фарқ статистик аҳамиятли ва эффект ҳажми ўртача-катта бўлди (U=4335; p<0,001; r=0,422). Кўп омилли моделда HbA1c (OR=1,14), бошланғич микроскопия градацияси (OR=1,41) ва DR-ТВ ҳолати (OR=1,83) конверсия кечикишининг асосий предикторлари сифатида намоён бўлди (AUC=0,743; Хосмер–Лемешоу тести p=0,486).

Адабиётлар:

1. Herrera M.T., Gonzalez Y., Hernández-Sánchez F., Fabián-San Miguel G., Torres M. Low serum vitamin D levels in type 2 diabetes patients are associated with decreased mycobacterial activity // BMC Infect Dis. 2017;17(1):610. doi: 10.1186/s12879-017-2705-1. PMID: 28882103.
2. Kundu J., Verma A., Verma I., Bhadada S.K., Sharma S. Molecular mechanism of interaction of Mycobacterium tuberculosis with host macrophages under high glucose conditions // Biochem Biophys Rep. 2021;26:100997. doi: 10.1016/j.bbrep.2021.100997. PMID: 33997314.
3. Lagman M., Ly J., Saing T., Kaur Singh M., Vera Tudela E., Morris D., et al. Investigating the causes for decreased levels of glutathione in individuals with type II diabetes // PLoS One. 2015;10:e0118436. doi: 10.1371/journal.pone.0118436. PMID: 25790445.
4. Montoya-Rosales A., Castro-Garcia P., Torres-Juárez F., Enciso-Moreno J.A., Rivas-Santiago B. Glucose levels affect LL-37 expression in monocyte-derived macrophages altering the Mycobacterium tuberculosis intracellular growth control // Microb Pathog. 2016;97:148–153. doi: 10.1016/j.micpath.2016.06.002. PMID: 27263098.
5. Raposo-García S., Guerra-Laso J.M., García-García S., Juan-García J., López-Fidalgo E., Díez-Tascón C., et al. Immunological response to Mycobacterium tuberculosis infection in blood from type 2 diabetes patients // Immunol Lett. 2017;186:41–45. doi: 10.1016/j.imlet.2017.03.017. PMID: 28377108.
6. Torres M., Herrera M.T., Fabián-San-Miguel G., Gonzalez Y. The intracellular growth of M. tuberculosis is more associated with high glucose levels than with impaired responses of monocytes from T2D patients // J Immunol Res. 2019;2019:1462098. doi: 10.1155/2019/1462098. PMID: 31815150.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МОКРОТЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И БЕЗ НЕГО

Холматова Г.А., Халимова З.Ю., Жураева М.А., Ашуралиева Н.Д.

Резюме. *Цель: сравнительная оценка микроскопических, молекулярно-генетических и бактериологических показателей мокроты, а также сроков конверсии мокроты у больных туберкулезом легких в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа (СД2). Материал и методы: обследованы 250 больных активным туберкулезом легких: с туберкулезом без диабета (ТБ, n=100) и с туберкулезом в сочетании с СД2 (ТБ+СД2, n=150). Выполнены микроскопия мокроты, Xpert MTB/RIF и посев, на 2-м месяце лечения оценена конверсия мокроты. Результаты: градации 2+/3+ исходной микроскопии выявлены у 78,0% больных группы ТБ+СД2 и у 39,0% больных группы ТБ (p<0,001). Положительный результат Xpert получен соответственно в 77,3% и 58,0% случаев (RR=1,33; 95% ДИ 1,10–1,61). К концу 2-го месяца конверсия мокроты достигнута у 40,0% больных группы ТБ+СД2 и у 65,0% больных группы ТБ, риск отсутствия конверсии в коморбидной группе был в 1,71 раза выше (p<0,001). Медиана времени до конверсии составила соответственно 89,5 и 58,5 суток (p<0,001). Независимыми предикторами задержки конверсии оказались HbA1c (OR=1,14), исходная градация микроскопии (OR=1,41) и лекарственно-устойчивый туберкулез (OR=1,83). Заключение: СД2 повышает бактериальную нагрузку при туберкулезе легких и задерживает конверсию мокроты, что требует усиления гликемического контроля и индивидуализации продолжительности интенсивной фазы лечения.*

Ключевые слова: *туберкулез легких, сахарный диабет 2 типа, микроскопия мокроты, Xpert MTB/RIF, бактериальная нагрузка, конверсия мокроты.*