УЎК: 616.24-002.5:616.379-008.64:614.4

КОМОРБИД КЕЧГАН СИЛ КАСАЛЛИГИДА ЎТКАЗИЛГАН ДАВОДАН СЎНГ БАЛҒАМ НАТИЖАЛАРИ





Холматова Гулхаё Азимжановна[1], Халимова Замира Юсуповна[2], Жураева Мохигул Азимжановна[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.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОКРОТЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ КОМОРБИДНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Холматова Гулхаё Азимжановна[1], Халимова Замира Юсуповна[2], Жураева Мохигул Азимжановна[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

POST-TREATMENT SPUTUM RESULTS IN COMORBID TUBERCULOSIS

Kholmatova Gulkhayo Azimzhanovna[1], Khalimova Zamira Yusupovna[2], Juraeva Mokhigul Azimzhanovna[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: 2-тур қандли диабет (ҚД2) билан коморбид кечган ўпка туберкулёзида стандарт интенсив даволаш фазасидан сўнг балғам конверсиясини баҳолаш ва унинг кечикиш предикторларини аниқлаш. Материал ва усуллар: фаол ўпка туберкулёзи билан касалланган 250 нафар бемор текширилди: асосий гуруҳ – ҚД2 билан бирга кечган туберкулёз (ТБ+ҚД2, n=150) ва таққослаш гуруҳи – туберкулёз моноинфекцияси (ТБ, n=100). Балғам микроскопияси, Xpert MTB/RIF ва экма текшируви ўтказилди, даволашнинг 2-ойида балғам конверсияси баҳоланди. Натижалар: 2-ойда микроскопия мусбатлиги ТБ+ҚД2 гуруҳида 52,0%, ТБ гуруҳида 29,0% беморда сақланди (RR=1,79; 95% ИО 1,27–2,53; p<0,001), экма мусбатлиги эса мос равишда 60,0% ва 35,0% ни ташкил этди (RR=1,71; 95% ИО 1,27–2,31; p<0,001). Икки ойда балғам конверсияси ТБ+ҚД2 гуруҳида 40,0%, ТБ гуруҳида 65,0% беморда қайд этилди. Конверсиягача бўлган вақт медианаси мос равишда 89,5 ва 58,5 кунни ташкил этди (U=4335; 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 балғам конверсиясини сезиларли кечиктиради, бу гликемия назоратини кучайтириш ва интенсив даволаш фазаси давомийлигини индивидуаллаштиришни талаб этади.*

Калит сўзлар: *ўпка туберкулёзи, 2-тур қандли диабет, коморбидлик, балғам конверсияси, интенсив даволаш фазаси, HbA1c.*

Abstract. *Aim: to assess sputum conversion after the standard intensive phase of treatment in pulmonary tuberculosis comorbid with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and to identify predictors of delayed conversion. Materials and methods: 250 patients with active pulmonary tuberculosis were examined: the main group with tuberculosis and T2DM (TB+T2DM, n=150) and the comparison group with tuberculosis alone (TB, n=100). Sputum smear microscopy, Xpert MTB/RIF and culture were performed, and sputum conversion was assessed at month 2 of treatment. Results: at month 2, smear positivity persisted in 52.0% of TB+T2DM patients and in 29.0% of TB patients (RR=1.79; 95% CI 1.27–2.53; p<0.001), and culture positivity in 60.0% and 35.0%, respectively (RR=1.71; 95% CI 1.27–2.31; p<0.001). Sputum conversion at month 2 was achieved in 40.0% of TB+T2DM patients and in 65.0% of TB patients. Median time to conversion was 89.5 and 58.5 days, respectively (U=4335; 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 markedly delays sputum conversion in pulmonary tuberculosis, which calls for tighter glycaemic control and an individualised duration of the intensive phase of treatment.*

Keywords: *pulmonary tuberculosis, type 2 diabetes mellitus, comorbidity, sputum conversion, intensive phase of treatment, HbA1c.*

Бугунги кунда фтизиатриянинг энг долзарб муаммоларидан бири сил касаллигининг носпецифик сурункали патологиялар, хусусан, қандли диабет (ҚД) билан бирга кечишидир. Қандли диабети бор беморларда сил касаллигига чалиниш хавфи аҳолининг қолган қисмига нисбатан тахминан 3 баравар юқори. Бу икки касаллик бир-бирининг кечишини ўзаро оғирлаштиради (синергик таъсир). Сурункали гипергликемия ва тўқималар гипоксияси маҳаллий иммунитетни, айниқса альвеоляр макрофаглар ва Т-лимфоцитлар фаолиятини сусайтиради. Натижада нафас йўллари шиллиқ қаватининг ҳимоя тўсиқлари бузилади ва ўпка тўқимасида кенг кўламли экссудатив-деструктив жараёнлар ривожланади. Бундай шароитда балғамнинг нафақат макроскопик (йирингли, қон аралаш), балки цитологик ва микробиологик хусусиятлари ҳам тубдан ўзгаради. Глюкоза назорати ёмон бўлган ҚД билан оғриган беморларда моноцитларнинг Mtb билан боғланиши камаяди [2]. Коморбид фонда сил микобактерияларининг (Mtb) кўп миқдорда ажралиши ва уларнинг дориларга чидамли шакллари (DR-TB) шаклланиши тезлашади. Шу сабабли сил ва қандли диабет коморбидлигида балғам таркибидаги ўзгаришлар ва бактерия ажралиш хусусиятларини чуқур ўрганиш касалликни барвақт ташхислаш ва даволаш самарадорлигини баҳолашда муҳим прогностик аҳамиятга эга.

Сил ва ҚД бирга кечган беморларда гипергликемия ўпкада каверналар ва бир неча бўлакни қамраб олган зарарланишлар кўпроқ учраши, шунингдек, Т-лимфоцитлар, CD8+ ҳужайралар ва NK-ҳужайралар сонининг камайиши билан боғлиқ [6]. Чекланган ресурслар шароитида эрта ташхислаш ва адекват гликемик назоратни таъминлаш қийин, ёмон гликемик назорат эса ҚД билан оғриган беморларда сил касаллиги оғир кечишига олиб келиши мумкин. Қандли диабетда туғма ва адаптив иммун жавоб ўзгаради: Mtb га жавобан IL-1β ишлаб чиқарилишининг пасайиши [3], интерферон-γ жавобининг ўзгариши [4] ва нейтрофилларга боғлиқ яллиғланиш белгиларининг устунлиги [5] қайд этилган. Қандли диабет сил касаллигини даволаш натижаларини ҳам ёмонлаштиради: даволашнинг самарасизлиги ёки ўлим хавфи 1,69 марта, рецидив хавфи эса 3,89 марта ортади [1].

Тадқиқот мақсади: 2-тур қандли диабет (ҚД2) билан коморбид кечган ўпка туберкулёзида стандарт интенсив даволаш фазасидан сўнг балғам конверсиясини баҳолаш ва унинг кечикиш предикторларини аниқлаш.

Тадқиқот вазифалари: ТБ+ҚД2 ва ТБ гуруҳларида даволашнинг 2-ойида балғам микроскопияси ва экма натижаларини қиёслаш; балғам конверсиясигача бўлган вақтни баҳолаш; конверсия кечикишининг модификацияланадиган ва модификацияланмайдиган омилларини (ёш, жинс, тана вазни индекси, гликемик назорат, бошланғич бактериал юклама, дориларга чидамлилик) аниқлаш.

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

Тадқиқот гуруҳлари: асосий гуруҳ – ҚД2 ва сил касаллиги бирга кечган 150 нафар бемор (ТБ+ҚД2); таққослаш гуруҳи – қандли диабетсиз сил касаллиги билан касалланган 100 нафар бемор (ТБ). Туберкулёзсиз ҚД2 билан оғриган беморларда балғам текшируви клиник кўрсатмага эга бўлмагани сабабли ушбу гуруҳ балғам таҳлилига киритилмади. Барча беморларда балғам микроскопияси, Xpert MTB/RIF ва экма текшируви ўтказилди, стандарт 2 ойлик интенсив даволашдан сўнг текширувлар такрорланди.

Сил касаллиги билан оғриган беморларда стандарт 2 ойлик даволашдан сўнг олинган натижалар 1-жадвалда келтирилган. 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 1. 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 2. 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

Жадвал 1 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. 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 2 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.

2-тур қандли диабет билан бирга кечган ўпка туберкулёзида балғам конверсияси медиана бўйича тахминан 1 ойга кечикади.

Жадвал 3. 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-ТВ	0,604	1,829	1,001–3,343	0,050	Мустақил

Изоҳ: B – регрессия коэффициенти; ТВИ – тана вазни индекси; DR-ТВ – 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%.

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. Конверсия кечикишининг мустақил омилларини аниқлаш мақсадида кўп омилли логистик регрессия таҳлили ўтказилди (3-жадвал). 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 икки ойда микроскопия ва экма мусбатлигининг кўпроқ сақланиши ҳамда конверсиянинг кечикиши – қандли диабетнинг сил касаллигини даволаш натижаларига салбий таъсири ҳақидаги маълумотларга мос келади [1]. Бироқ мутлақ кўрсаткичлар бўйича олинган натижалар оғир клиник популяцияни акс эттиради.

Хулоса. 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), яъни силга қарши ва қандни пасайтирувчи терапияга қарамай, коморбид беморларнинг ярмидан кўпида балғамда кислотага чидамли таёқчалар сақланиб қолди.

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 (95% ИО 1,27–2,31; 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-TB ҳолати (OR=1,83) конверсия кечикишининг асосий предикторлари сифатида намоён бўлди (AUC=0,743; Хосмер–Лемешоу тести p=0,486).

Адабиётлар:

1. Baker M.A., Harries A.D., Jeon C.Y., Hart J.E., Kapur A., Lönnroth K., et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review // BMC Med. 2011;9:81. doi: 10.1186/1741-7015-9-81. PMID: 21722362.
2. Gomez D.I., Twahirwa M., Schlesinger L.S., Restrepo B.I. Reduced Mycobacterium tuberculosis association with monocytes from diabetes patients that have poor glucose control // Tuberculosis (Edinb). 2013;93(2):192–197. doi: 10.1016/j.tube.2012.10.003. PMID: 23131496.
3. Lachmandas E., Thiem K., van den Heuvel C., Hijmans A., de Galan B.E., Tack C.J., et al. Patients with type 1 diabetes mellitus have impaired IL-1β production in response to Mycobacterium tuberculosis // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37(2):371–380. doi: 10.1007/s10096-017-3145-y. PMID: 29189980.
4. Magee M.J., Trost S.L., Salindri A.D., Amere G., Day C.L., Gandhi N.R. Adults with Mycobacterium tuberculosis infection and pre-diabetes have increased levels of QuantiFERON interferon-gamma responses // Tuberculosis (Edinb). 2020;122:101935. doi: 10.1016/j.tube.2020.101935. PMID: 32501260.
5. Prada-Medina C.A., Fukutani K.F., Kumar N.P., Gil-Santana L., Babu S., Lichtenstein F., et al. Systems immunology of diabetes-tuberculosis comorbidity reveals signatures of disease complications // Sci Rep. 2017;7(1):1999. doi: 10.1038/s41598-017-01767-4. PMID: 28515464.
6. Wei R., Li P., Xue Y., Liu Y., Gong W., Zhao W. Impact of diabetes mellitus on the immunity of tuberculosis patients: a retrospective, cross-sectional study // Risk Manag Healthc Policy. 2022;15:611–627. doi: 10.2147/RMHP.S354377. PMID: 35431587.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОКРОТЫ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ КОМОРБИДНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Холматова Г.А., Халимова З.Ю., Жураева М.А.

Резюме. *Цель: оценить конверсию мокроты после стандартной интенсивной фазы лечения у больных туберкулезом легких в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и выявить предикторы ее задержки. Материал и методы: обследованы 250 больных активным туберкулезом легких: основная группа – туберкулез в сочетании с СД2 (ТБ+СД2, n=150), группа сравнения – туберкулез без диабета (ТБ, n=100). Выполнены микроскопия мокроты, Xpert MTB/RIF и посев, на 2-м месяце лечения оценена конверсия мокроты. Результаты: на 2-м месяце положительная микроскопия сохранялась у 52,0% больных группы ТБ+СД2 и у 29,0% больных группы ТБ (RR=1,79; 95% ДИ 1,27–2,53; p<0,001), положительный посев – соответственно у 60,0% и 35,0% (RR=1,71; 95% ДИ 1,27–2,31; p<0,001). Конверсия мокроты к концу 2-го месяца достигнута у 40,0% больных группы ТБ+СД2 и у 65,0% больных группы ТБ. Медиана времени до конверсии составила соответственно 89,5 и 58,5 суток (U=4335; 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 существенно задерживает конверсию мокроты при туберкулезе легких, что требует усиления гликемического контроля и индивидуализации продолжительности интенсивной фазы лечения.*

Ключевые слова: *туберкулез легких, сахарный диабет 2 типа, коморбидность, конверсия мокроты, интенсивная фаза лечения, HbA1c.*