Онгарбайев Даўранбек Онгарбай ўғли – Ph.D.
Тошкент Давлат Тиббиёт Университети (Тошкент, Ўзбекистон)
Ш.Алимов номидаги Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пулмонология илмий-амалий тиббиёт маркази (Тошкент, Ўзбекистон)

ЎПКА ТУБЕРКУЛЁЗИ РЕЦИДИВИНИ ПРОГНОЗЛАШДА КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА МОЛЕКУЛЯР-ГЕНЕТИК КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ

Аннотация: *Ушбу тадқиқот ўпка туберкулёзи рецидиви хавфини эрта прогнозлашнинг илмий концепциясини ишлаб чиқишга бағишланган. Тадқиқотда рецидив ривожланиши клиник, микробиологик, иммунологик, молекуляр-генетик ва ижтимоий-эпидемиологик омилларнинг ўзаро таъсири натижасида шаклланиши асослаб берилган. Клиник кўрсаткичлар касалликнинг оғирлиги ва шаклланган хавф фенотипини, иммунологик маркерлар организмнинг туберкулёзга қарши ҳимоя ҳолатини, ген полиморфизмлари эса иммун жавобнинг индивидуал генетик хусусиятларини акс эттириши кўрсатилган. Прогностик ёндашувда ўпка тўқимасидаги қолдиқ деструктив ўзгаришлар, каверналар, бактериологик ажралиш даражаси, балғам конверсиясининг кечикиши, тана вазни етишмовчилиги, аввал ўтказилган туберкулёз эпизодлари, қўзғатувчининг дори воситаларига чидамлилиги, ҳамроҳ касалликлар ва ўзгартириш мумкин бўлган хавф омилларини комплекс баҳолаш зарурлиги асосланган. Молекуляр-генетик ва иммунологик кўрсаткичларни клиник маълумотлар билан интеграция қилиш индивидуал рецидив хавфини аниқлаш имкониятларини ошириши мумкин. Шу билан бирга, генетик полиморфизмнинг мавжудлиги ўз-ўзидан рецидивни белгиламаслиги, унинг фенотипик намоён бўлиши микобактерияларнинг дорига чидамлилиги, иммун ҳолат, ҳамроҳ патология ва даволаш самарадорлиги билан боғлиқлиги таъкидланган. Прогностик моделни ишлаб чиқишда кўп омилли логистик регрессия ёки рецидивсиз даврни баҳолашда Кокс регрессиясидан фойдаланиш, моделнинг дискриминацион қобилиятини AUC, сезувчанлик ва спецификлик билан бир қаторда калибровка кўрсаткичлари орқали баҳолаш мақсадга мувофиқлиги белгиланган. Кичик танланмаларда ортиқча мослашиш хавфини камайтириш учун предикторларни саралаш, бутстреп ёки кросс-валидация орқали ички текширув ва мустақил популяцияда ташқи валидация ўтказиш зарур. Ўзбекистон Республикаси шароитида ушбу ёндашувни миллий популяцияда текшириш, дастлаб клиник-микробиологик кўрсаткичлар асосида хавф гуруҳларини ажратиш ва кейин юқори хавфли беморларда иммуногенетик текширувларни чуқурлаштириш таклиф этилган. Ишлаб чиқиладиган прогностик модель рецидив хавфи юқори бўлган беморларни эрта аниқлаш, уларни мақсадли тиббий кузатувга олиш ва ўзгартириш мумкин бўлган хавф омилларини ўз вақтида коррекция қилишга хизмат қилиши мумкин.*

Калит сўзлар: *ўпка туберкулёзи, рецидив, прогнозлаш, хавф омиллари, клиник кўрсаткичлар, иммунологик маркерлар, ген полиморфизми, цитокинлар, Toll-симон рецепторлар, прогностик модель, стратификация.*

Онгарбайев Даўранбек Онгарбай угли – Ph.D.
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиологии и пульмонологии имени Ш. Алимова (Ташкент, Узбекистан)

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЦИДИВА ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ

Аннотация: *Исследование посвящено разработке научной концепции раннего прогнозирования риска рецидива туберкулёза лёгких. Обосновано, что развитие повторного эпизода заболевания определяется не отдельным клиническим, иммунологическим или генетическим показателем, а сложным взаимодействием клинических, микробиологических, иммунологических, молекулярно-генетических и социально-эпидемиологических факторов. Клинические показатели отражают сформированный фенотип риска, иммунологические маркеры характеризуют функциональное состояние противотуберкулёзной защиты, а полиморфные варианты генов определяют индивидуальные особенности иммунного ответа. В качестве потенциально значимых компонентов прогностической оценки рассмотрены выраженность поражения лёгких, наличие каверн и остаточных деструктивных изменений, интенсивность бактериовыделения, сроки конверсии мокроты, недостаточность массы тела, наличие эпизодов туберкулёза в анамнезе, лекарственная устойчивость возбудителя, сопутствующая патология, курение и другие модифицируемые факторы риска. Показано, что интеграция клинических, иммунологических и молекулярно-генетических показателей может повысить информативность индивидуальной оценки риска рецидива. Вместе с тем наличие определённого генетического полиморфизма не следует*

рассматривать как самостоятельную причину повторного заболевания, поскольку его фенотипическое проявление зависит от лекарственной устойчивости Mycobacterium tuberculosis, состояния иммунной системы, сопутствующих заболеваний и эффективности проведённой терапии. Для разработки прогностической модели предложено последовательное включение предикторов с последующим проведением многофакторного анализа. При фиксированном двухлетнем горизонте прогнозирования может применяться многофакторная логистическая регрессия, а при учёте времени до развития рецидива — регрессия Кокса. Качество модели необходимо оценивать не только по AUC, но также по чувствительности, специфичности и показателям калибровки. Для предотвращения переобучения при небольшом количестве случаев рецидива рекомендуется предварительный отбор взаимосвязанных параметров, внутренняя валидация с использованием бутстреп-анализа или кросс-валидации и последующая внешняя валидация на независимой выборке. Для условий Республики Узбекистан обоснована необходимость проверки разработанной концепции в национальной популяции с учётом региональных особенностей лекарственной устойчивости, циркулирующих штаммов M. tuberculosis, структуры коморбидной патологии и доступности молекулярной диагностики. Практическая реализация прогностического подхода предполагает первоначальную стратификацию пациентов на основании клинико-микробиологических показателей с последующим углублённым иммуногенетическим обследованием пациентов с неблагоприятным прогностическим профилем.

Ключевые слова: *туберкулёз лёгких, рецидив, прогнозирование, факторы риска, клинические показатели, иммунологические маркеры, генетический полиморфизм, цитокины, Toll-подобные рецепторы, прогностическая модель, стратификация.*

Ongarbayev Dauranbek Ongarbay ugli – Ph.D.
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)
Sh.Alimov Republican Specialized Physiiatrics and Pulmonology Scientific and Practical Medical Center (Tashkent, Uzbekistan)

INTERRELATIONSHIP OF CLINICAL, IMMUNOLOGICAL, AND MOLECULAR-GENETIC PARAMETERS IN PREDICTING PULMONARY TUBERCULOSIS RECURRENCE

Abstract: *This study is devoted to the development of a scientific concept for early prediction of the risk of pulmonary tuberculosis recurrence. The study substantiates that recurrent disease is not determined by an isolated clinical, immunological, or genetic parameter but develops through a complex interaction of clinical, microbiological, immunological, molecular-genetic, and socio-epidemiological factors. Clinical indicators reflect the established risk phenotype, immunological markers characterize the functional state of anti-tuberculosis immune protection, while genetic polymorphisms determine individual characteristics of the host immune response. The proposed prognostic approach includes assessment of the extent of pulmonary involvement, the presence of cavities and residual destructive lesions, the intensity of bacterial excretion, the timing of sputum conversion, insufficient body weight, previous episodes of tuberculosis, drug resistance of Mycobacterium tuberculosis, comorbid conditions, smoking, and other modifiable risk factors. The integration of clinical, immunological, and molecular-genetic parameters may increase the informativeness of individual recurrence-risk assessment. However, the presence of a specific genetic polymorphism should not be interpreted as an independent cause of recurrence, since its phenotypic expression may depend on the drug resistance of M. tuberculosis, immune status, comorbidities, and the effectiveness of previous treatment. For development of a prognostic model, a stepwise selection of predictors followed by multivariable analysis is proposed. For a fixed two-year prediction horizon, multivariable logistic regression may be applied, whereas Cox regression is appropriate when the time to recurrence is taken into account. Model performance should be assessed not only by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC), but also by sensitivity, specificity, and calibration measures. In studies with a limited number of recurrent cases, predictor selection and internal validation using bootstrap analysis or cross-validation are recommended to reduce the risk of overfitting, followed by external validation in an independent population. For the Republic of Uzbekistan, validation of the proposed approach in the national population is warranted, taking into account regional differences in drug resistance patterns, circulating M. tuberculosis genotypes, comorbidity profiles, and access to molecular diagnostic methods. A practical two-stage strategy is proposed: initial risk stratification based on clinical and microbiological indicators, followed by comprehensive immunogenetic assessment in patients with an unfavorable prognostic profile. The proposed prognostic model may facilitate early identification of patients at increased risk of pulmonary tuberculosis recurrence, enable targeted post-treatment follow-up, and support timely correction of modifiable risk factors. At the same time, prognostic assessment should complement rather than replace microbiological diagnosis and clinical decision-making.*

Keywords: *pulmonary tuberculosis, recurrence, prediction, risk factors, clinical indicators, immunological markers, genetic polymorphism, cytokines, Toll-like receptors, prognostic model, risk stratification.*

Ўпка туберкулёзи рецидивини прогнозлаш клиник, иммунологик ёки генетик кўрсаткичларни алоҳида баҳолашга асосланиши мумкин эмас. Такрорий касаллик дастлабки туберкулёз жараёнининг оғирлиги, қолдиқ микобактериал юклама, иммун жавоб хусусиятлари ва организмнинг ирсий жиҳатдан белгиланган реактивлиги ўртасидаги ўзаро таъсир натижасида шаклланади. Шунинг учун хавфнинг алоҳида даражалари ўртасидаги ўзаро боғлиқликларнинг характери, ифодаланиш даражаси ва тузилиши принципиал аҳамиятга эга.

Клиник кўрсаткичлар касалликнинг шаклланган фенотипини акс эттиради. Каверналар, ўпканинг кенг тарқалган зарарланиши, кўп миқдорда бактерия ажратилиши, культура конверсиясининг секин кечиши, тана вазнининг етарли эмаслиги ва туберкулёзнинг аввалги эпизодлари жараённинг оғирлигини ҳамда ҳаётчан микобактерияларнинг сақланиб қолиш эҳтимолини ифодалайди. Иммунологик маркерлар туберкулёзга қарши ҳимоянинг функционал ҳолатини баҳолаш имконини берса, ген полиморфизмлари иммун жавобнинг муайян турига индивидуал мойилликни белгилайди.

Ушбу даражаларнинг ўзаро таъсирини қуйидаги кетма-кетликда ифодалаш мумкин: генетик вариант → ген экспрессиясининг ўзгариши → цитокин ёки рецептор ишлаб чиқарилишининг бузилиши → ҳужайравий иммун жавобнинг ўзгариши → рецидив хавфига хос клиник фенотипнинг шаклланиши. Масалан, IL1B генининг промотор соҳасидаги полиморфизм назарий жиҳатдан IL-1β ишлаб чиқарилишини ўзгартириши мумкин, IL4 C–589T варианти Th2-боғлиқ иммун жавобнинг интенсивлигига, TLR9 T–1237C варианти эса микобактериал ДНКни таниб олиш самарадорлигига таъсир қилиши мумкин. Бироқ полиморфизмнинг мавжудлиги ўзўзидан рецидив ривожланишини англатмайди, чунки унинг фенотипик намоён бўлиши қўзғатувчининг дори воситаларига чидамлилиги, ҳамроҳ касалликлар ва ўтказилган даволаш самарадорлигига ҳам боғлиқ.

Туберкулёзга мойилликни белгиловчи генлар экспрессиясини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, генетик таъсир йўналиши ҳар доим ҳам якуний оқсил маҳсулоти даражасига мос келавермайди. Генлар экспрессиясига эпигенетик механизмлар, касаллик босқичи, қоннинг ҳужайравий таркиби ва ўтказилаётган терапия таъсир кўрсатади [3, p. 209–222]. Шунинг учун прогностик моделда генотипни тегишли цитокин ёки рецепторнинг амалдаги даражаси билан ўзаро таққослаш зарур. Бундай боғлиқликнинг мавжуд эмаслиги муайян популяцияда ушбу полиморфизмнинг функционал жиҳатдан нейтрал эканлигини кўрсатиши мумкин.

Клиник ва молекуляр маълумотларни бирлаштиришнинг амалий самарадорлиги D. Sivakumaran ва ҳаммуаллифлар томонидан кўрсатилган. Тадқиқотга ўпка туберкулёзи билан касалланган 90 нафар бемор киритилган бўлиб, уларнинг 55 нафарида (61,1%) даволаш муваффақиятли якунланган, 35 нафарида (38,9%) эса даволаш самарасизлиги қайд этилган. Фақат клиник хусусиятларга ёки фақат транскрипцион кўрсаткичларга асосланган моделларда AUC бир хил — 0,78 ни ташкил этган. 12 та генетик транскриптни жинс, аввал туберкулёз билан касалланганлик, яққол тана вазни етишмовчилиги, чекиш ва алкогол истеъмоли билан бирлаштириш натижасида AUC 0,89 гача ошган [9, p. 359].

Бирлаштирилган сигнатура таркибига CXCL10, NOD2, TLR6, TLR8 ва туғма ҳамда адаптив иммунитетда иштирок этувчи бошқа генлар киритилган. Даволашга эрта жавобни прогнозлашда клиник ва транскрипцион маълумотларни бирлаштириш AUC 0,97 кўрсаткичини таъминлаган, клиник модельда AUC 0,77, транскриптларга асосланган модельда эса 0,67 ни ташкил этган. Ушбу натижалар клиник ва молекуляр кўрсаткичлар бир-бирини тўлдирувчи ахборотга эга эканлигини кўрсатади. Бироқ тадқиқотнинг якуний нуқтаси асосан даволаш самарасизлиги бўлиб, микробиологик жиҳатдан тасдиқланган рецидив эмас эди. Бу эса олинган моделни рецидивни прогнозлашга тўғридан-тўғри татбиқ этиш имкониятини чеклайди.

Иммунологик ва клиник блокларнинг бир-бирини тўлдирувчи таъсири IL-6 ни ўрганишда ҳам аниқланган. A.N. Gupte ва ҳаммуаллифларнинг кўп марказли тадқиқотида Ҳиндистон ва Жанубий Африка когорталаридан 363 нафар беморнинг маълумотлари бирлаштирилган. IL-6 нинг дастлабки даражаси юқори бўлиши кейинчалик рецидив ривожланиши билан боғлиқ бўлган: коррекцияланган нисбий имкониятлар нисбати 5,36 ни, 95% CI эса 2,48–11,57 ни ташкил этган. Тана вазни индекси пастлиги, бактерия ажратилиш даражасининг юқорилиги ва каверналар мавжудлигини ўз ичига олган моделга IL-6 кўрсаткичининг қўшилиши C-статистика қийматини 0,66 дан 0,76 гача оширган (p=0,02) [6, p. 2100905].

Олинган маълумотлар IL-6 ни такрорий касалликнинг мустақил сабаби сифатида баҳолаш мумкинлигини англатмайди. Унинг юқори даражаси юқори бактериал юклама, ўпканинг кенг тарқалган зарарланиши ёки ҳамроҳ патология натижаси бўлиши мумкин. IL-6 нинг клиник аҳамияти шундаки, у хавфнинг яллиғланиш компонентларини миқдорий жиҳатдан акс эттиради ва касаллик оғирлиги белгиларига қўшимча ахборот беради. Кўп омилли моделга киритилганда, кавитация, бактерия ажратилиши, қандли диабет ва тана вазни индекси

бўйича коррекциядан сўнг ҳам ушбу маркер рецидив билан мустақил боғлиқликни сақлаб қолиш-қолмаслигини текшириш зарур.

Транскрипцион жавобнинг такрорий касалликнинг клиник ривожланиши билан боғлиқлиги F. Darboe ва ҳаммуаллифлар томонидан антиретровирус терапияси олаётган ОИВ-инфекцияли шахсларда ўрганилган. Ўн битта гендан иборат ACS COR сигнатураси кейинчалик такрорий туберкулёз ташхиси қўйилган беморларни касаллик прогрессияси кузатилмаган шахслардан ташхис қўйилишидан уч ой олдин AUC 0,72 (95% CI 0,58–0,85) кўрсаткичи билан фарқлай олган. Такрорий касаллик кузатилган 43 нафар беморнинг 25 нафарида (58%) микробиологик тасдиқлаш вақтида клиник симптомлар мавжуд бўлмаган [5].

Ушбу натижалар молекуляр ўзгаришлар рецидивнинг клиник жиҳатдан намоён бўлишидан олдинроқ юзага келиши мумкинлигини кўрсатади. Шу билан бирга, AUC нинг ўртача даражада бўлиши транскрипцион сигнатурадан мустақил тест сифатида фойдаланиш имконини бермайди. Унинг кўрсаткичларига ОИВ билан боғлиқ интерферонга боғлиқ генларнинг фаоллашуви, вирус юкламаси ва иммун танқислиги даражаси таъсир кўрсатган. Шунинг учун транскрипцион профиль CD4+ Т-лимфоцитлар миқдори, микробиологик текширув натижалари ва беморнинг клиник ҳолати билан биргаликда интерпретация қилиниши лозим.

Молекуляр-генетик ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик айниқса ОИВ-инфекциясида яққол намоён бўлади. S. Salamaikina ва ҳаммуаллифлар 317 нафар ОИВ-инфекцияси билан яшовчи беморни текширган бўлиб, уларнинг 63 нафарида латент туберкулёз инфекцияси аниқланган. Латент инфекция мавжудлигига қараб TLR1, TLR2, TLR4, TLR6 ва TLR8 экспрессиясида сезиларли фарқлар аниқланмаган. Бироқ TLR4 rs4986790-GG ва TLR2 rs5743708-GG генотиплари CD4+ Т-лимфоцитларининг паст миқдори билан боғлиқ бўлган, rs4986790-G аллели эса уларнинг миқдори 350 ҳужайра/мм^3 дан камайиш хавфи билан ассоциацияланган [8, p. 1371].

Ушбу кузатув генетик вариант инфекцияланиш факти билан бевосита эмас, балки оралиқ иммунологик фенотип билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Рецидив контекстида IL1B, IL4 ва TLR9 полиморфизмлари учун ҳам шунга ўхшаш ёндашув талаб этилади: аввало уларнинг тегишли оқсиллар экспрессияси ёки концентрацияси билан боғлиқлигини аниқлаш, сўнгра ушбу ўзгаришнинг такрорий касаллик билан ассоциациясини баҳолаш зарур. Бундай кетма-кетлик патогенетик механизми аниқланмаган статистик ассоциациядан функционал жиҳатдан аҳамиятли генетик вариантни фарқлаш имконини беради.

Цитокин профилини баҳолашда нафақат уларнинг мутлақ концентрацияси, балки қарама-қарши таъсирга эга медиаторлар нисбати ҳам муҳим аҳамиятга эга. IFN-γ/IL-10 нисбати макрофагларнинг Th1-боғлиқ фаоллашуви ва яллиғланишга қарши регуляция ўртасидаги мувозанатни акс эттиради. Ушбу нисбатнинг даволаш жараёнида ўзгариши иммун назоратнинг тикланиш самарадорлигини тавсифлаши мумкин [10, с. 90–97]. Бироқ ҳозирги вақтга қадар ушбу кўрсаткичнинг рецидивни прогнозлаш учун ягона меъёрий чегара қиймати белгиланмаган. Натижага касалликнинг фаоллиги, ОИВ-статус, қўзғатувчининг дори воситаларига чидамлилиги ва текширув ўтказилган давр таъсир кўрсатади.

Ўзаро боғлиқликлар тузилиши такрорий касалликнинг ривожланиш механизмига қараб фарқ қилиши мумкин. Эндоген реактивацияда ўпкадаги қолдиқ ўзгаришлар, сақланиб қолаётган иммун фаоллик ва туғма иммун жавобнинг етарли самара бермаслиги ўртасидаги боғлиқлик яққолроқ бўлиши кутилади. Экзоген реинфекцияда эса эпидемиологик контактлар, яшаш шароитлари ва M. tuberculosisнинг бошқа штамми билан қайта таъсирланиш каттароқ аҳамият касб этади. Агар ушбу вариантлар бир-биридан ажратилмаса, тадқиқот гуруҳининг бир жинсли эмаслиги туфайли аниқланган иммунологик ва генетик ассоциациялар заифлашиши мумкин.

Статистик таҳлилда жуфт корреляцияларни, мустақил ассоциацияларни ва кўрсаткичларнинг биргаликдаги прогностик қийматини босқичма-босқич баҳолаш мақсадга мувофиқ. Биринчи босқичда генотиплар, TLR экспрессияси, цитокинлар даражаси ва клиник белгилар ўртасидаги боғлиқликлар аниқланади. Кейин асосий аралаштирувчи омиллар бўйича коррекция киритилган ҳолда кўп омилли логистик регрессия таҳлили ўтказилади. Якуний босқичда клиник, иммунологик, генетик ва бирлаштирилган моделларнинг прогностик имкониятлари таққосланади. Прогноз сифатининг яхшиланиши нафақат алоҳида коэффициентларнинг ўзгариши, балки AUC, сезувчанлик, спецификлик ва модел калибровкаси сифатининг ошиши билан ҳам тасдиқланиши лозим.

Рецидивлар сони кам бўлган ҳолатларда жуда кўп миқдорда ўзгарувчиларни моделга киритиш моделнинг ортиқча мослашиб қолиши (переобучение) эҳтимолини оширади. Ўзаро корреляцияланган цитокинлар ва экспрессия кўрсаткичлари мультиколлинеарликни юзага келтириши мумкин. Шунинг учун биологик аҳамияти яқин бўлган параметрларни дастлабки босқичда саралаш ёки уларни бирлаштириш мақсадга мувофиқ. Моделнинг ички валидацияси такрорий кросс-валидация ёки бутстреп-таҳлил ёрдамида амалга оширилиши, моделнинг

якуний амалий қўлланилиши эса мустақил танланмада текширилиши лозим.

Мавжуд маълумотлар ўпка туберкулёзи рецидивидаги ўзаро боғлиқликлар кўп даражали хусусиятга эга эканлигидан далолат беради. Клиник белгилар шаклланган хавф фенотипини, цитокинлар ва TLR — иммун жавобнинг жорий ҳолатини, ген полиморфизмлари эса унинг индивидуал ўзгарувчанлигининг ирсий асосини акс эттиради. Энг ахборотли ёндашув ушбу параметрларни алоҳида эмас, балки комплекс равишда баҳолашдан иборат. Уларнинг мустақил ҳиссаси ва функционал ўзаро боғлиқлигини аниқлаш рецидив хавфини эрта прогнозлаш моделини ишлаб чиқиш учун асос яратади.

§ 1.1. Ўпка туберкулёзи рецидивининг эрта хавфини прогнозлаш моделини ишлаб чиқиш

Ўпка туберкулёзи рецидивини эрта прогнозлаш моделини ишлаб чиқиш якуний натижани, предикторларни баҳолаш вақти ва кузатув давомийлигини аниқ белгилашни талаб қилади. Кўплаб нашр этилган прогностик шкалалар ўлим, даволаш самарасизлиги ва кузатувдан чиқиб кетишни ўз ичига олган умумий ноқулай натижани прогнозлайди. Бундай моделлар ҳужжатлаштирилган муваффақиятли даволашдан кейин рецидив эҳтимолини баҳолаш учун бевосита қўлланилиши мумкин эмас.

Модельнинг якуний нуқтаси самарали кимётерапия курси тугалланганидан кейин қайд этилган фаол туберкулёзнинг такрорий эпизоди сифатида белгиланиши лозим. Mycobacterium tuberculosis нинг жуфт изолятлари мавжуд бўлган ҳолатларда эндоген реактивация ва экзоген реинфекцияни бир-биридан фарқлаш мақсадга мувофиқ. Бундай ажратишнинг йўқлиги якуний нуқтанинг бир жинсли эмаслигига олиб келади, чунки такрорий касалликнинг ушбу вариантларида патогенетик механизмлар ва хавф предикторлари бир-биридан фарқ қилади.

Хавфни дастлабки баҳолаш учун энг мақбул вақт туберкулёзга қарши даволаш курси якунланган давр ҳисобланади. Айнан шу вақтга келиб даволаш натижалари, балғам конверсияси, ўпкадаги қолдиқ ўзгаришлар ва сақланиб қолаётган иммун фаоллик тўғрисида етарли маълумотлар шаклланади. Кузатув даври камида икки йилни қамраб олиши лозим, чунки рецидивларнинг сезиларли қисми даволаш якунланганидан кейинги дастлабки 24 ойда ривожланади.

Нисбатан содда моделдан фойдаланиш имконияти S.R. Cox ва ҳаммуаллифлар тадқиқотида кўрсатилган. Даволашни якунлаган 1033 нафар бемор орасида 85 та туберкулёзнинг такрорий эпизоди қайд этилган бўлиб, бу 8,2% ни ташкил қилган. Якуний моделга жинс, оила даромади, тана вазни индекси, нафас чиқаришнинг юқори тезлиги ва анамнезда туберкулёзнинг бир неча эпизодлари мавжудлиги киритилган. Кросс-валидациядан сўнг C-статистика 0,69 ни, 95% CI эса 0,56–0,77 ни ташкил этган [4, p. 612–622]. Олинган натижа моделнинг ўртача дискриминацион қобилиятига мос келади ва фақат клиник белгилардан фойдаланиш индивидуал прогнозни юқори аниқликда амалга ошириш учун етарли эмаслигини кўрсатади.

3,7% чегаравий эҳтимоллик қийматида модель кейинчалик ривожланган такрорий касаллик ҳолатларининг 90% ни аниқлаган. Бундай чегара юқори сезувчанликка йўналтирилган бўлиб, фаол кузатувга муҳтож беморларни ажратиб олиш учун қўлланилиши мумкин. Бироқ чегара қийматининг паст бўлиши муқаррар равишда ёлғон-мусбат натижалар сонининг кўпайишига олиб келади. Шунинг учун унинг клиник амалиётда қўлланилиши қўшимча текширувларни ўтказиш имконияти ва туберкулёзга қарши хизмат ресурсларининг мавжудлигига боғлиқ.

Кўп сонли параметрларни моделга киритиш ҳар доим ҳам прогноз сифатини яхшилаймайди. Ўзгарувчиларни танлаш уларнинг патогенетик аҳамияти, ўлчаш имконияти ва моделдаги мустақил ҳиссасига асосланиши лозим. Дастлаб клиник ва микробиологик кўрсаткичларнинг чекланган тўпламини шакллантириш, сўнгра цитокинлар, TLR экспрессияси ва генетик вариантларни қўшиш моделнинг аниқлигини қай даражада оширишини баҳолаш мақсадга мувофиқ. Бундай босқичма-босқич ёндашув лаборатор маркерларнинг ҳақиқий қўшимча прогностик қийматини аниқлаш имконини беради.

Икки йиллик прогноз горизонти белгиланган ҳолатда рецидивнинг индивидуал эҳтимолини ҳисоблаш имконини берувчи кўп омилли логистик регрессиядан фойдаланиш мумкин. Агар кузатув давомийлиги беморлар ўртасида фарқ қилса ёки такрорий касалликкача бўлган аниқ вақт ҳисобга олинса, рецидивсиз даврни таҳлил қилиш учун Кокс регрессиясидан фойдаланиш мақсадга мувофиқ.

Машинавий ўқитиш усулларининг истиқболлилиги А.С. Аллилуев ва ҳаммуаллифлар томонидан МЛУ-туберкулёз билан касалланган ва даволаниш натижасида тузалган 346 нафар бемор маълумотлари асосида ўрганилган. Муаллифлар қарор дарахти, тасодифий ўрмон, градиентли бустинг ва логистик регрессия усулларидан фойдаланган. Моделларнинг сезувчанлиги 0,74 дан 0,91 гача, спецификлиги эса 0,97 дан 0,98 гача бўлган [2, p. 27–34]. Асосий предикторлар сифатида кимётерапиянинг такрорий курслари, касаллик анамнезининг узоқ давом этиши, ўпка тўқимасининг деструкцияси, даволаш муддатининг 22 ойдан кам бўлиши ва самарали препаратлар сонининг бештадан камлиги аниқланган.

Юқори аниқлик кўрсаткичларини эҳтиёткорлик билан баҳолаш зарур, чунки моделлар МЛУ-туберкулёз билан касалланган беморлар

танланмасида ишлаб чиқилган ва асосан ички валидациядан ўтказилган. Рецидивлар сони кам бўлган ҳолатларда мураккаб алгоритм дастлабки танланманинг ўзига хос хусусиятларига ортиқча мослашиб қолиши мумкин. Шунинг учун машинавий ўқитиш натижаларини интерпретация қилиш имконини берувчи регрессион модель билан таққослаш ва уларни ташқи популяцияда тасдиқлаш зарур.

Моделни ишлаб чиқишда прогноз қилинаётган ҳодисалар сони ва моделга киритиладиган ўзгарувчилар сони ўртасидаги нисбат принципиал аҳамиятга эга. Агар рецидивлар сони нисбатан кам бўлса, бир вақтнинг ўзида ўнлаб цитокинлар, генотиплар ва клиник хусусиятларни моделга киритиш коэффициентларнинг беқарорлигига олиб келиши мумкин. Ўзаро корреляцияланган маркерларни дастлаб қисқартириш, патогенетик аҳамиятига кўра бирлаштириш ёки регуляризация усуллари ёрдамида саралаш лозим. Етишмайдиган қийматларга ягона ёндашув асосида ишлов бериш зарур, чунки тўлиқ бўлмаган кузатувларни таҳлилдан чиқариб ташлаш танланмага боғлиқ тизимли хатони кучайтириши мумкин.

Бир омилли таҳлил натижалари якуний модел таркибини автоматик равишда белгилаб бермаслиги лозим. Алоҳида кўрсаткичнинг статистик аҳамияти касаллик оғирлиги, қўзғатувчининг дори воситаларига чидамлилиги ва коморбид ҳолатлар ҳисобга олингандан кейин йўқолиши мумкин. Шу билан бирга, кичик танланмада $p<0,05$ қийматининг аниқланмаслиги ушбу омилнинг клиник аҳамиятини истисно қилмайди. Шунинг учун предикторларнинг якуний тўплами адабиёт маълумотлари, патогенетик асосланганлик ва кўп омилли таҳлил натижаларини ҳисобга олган ҳолда шакллантирилиши лозим.

Регрессия коэффициентларини баллик шкалага айлантиришнинг амалий намунаси К.А. Alene ва ҳаммуаллифлар томонидан келтирилган. МЛУ-туберкулёзда ноқулай даволаш натижаларини прогнозлаш модели 343 нафар бемор маълумотлари асосида ишлаб чиқилган ва 227 нафар бемордан иборат гуруҳда текширилган. Моделга аввал иккинчи қатор препаратлари билан даволанганлик, фторхинолонларга чидамлилик ва икки ойлик даволашдан кейин суртма конверсиясининг кузатилмаганлиги киритилган. AUC деривацион танланмада 0,69, валидацион танланмада эса 0,67 ни ташкил этган [1, p. 0227100].

Ушбу шкала бевосита рецидивни прогноз қилмаган бўлса-да, у муҳим методологик тамойилни намоён этади: моделнинг сифати янги маълумотларда текширилганда ҳам сақланиши лозим. Ташқи танланмада прогноз аниқлигининг бироз пасайиши табиий ҳолат бўлиб, моделнинг клиник амалиётда қўлланиш имкониятларини янада реалистик акс эттиради.

Ишлаб чиқилган моделни баҳолашни фақат AUC кўрсаткичи билан чеклаб қўйиш мумкин эмас. Дискриминация беморларни рецидив ривожланган ва рецидив кузатилмаган гуруҳларга ажратиш қобилиятини кўрсатади, бироқ прогноз қилинган эҳтимолликнинг амалдаги ҳодисалар частотасига мослигини ифодаламайди. Шунинг учун калибровка, сезувчанлик, спецификлик, мусбат ва манфий прогностик қийматларни ҳам таҳлил қилиш зарур. Кучайтирилган кузатув учун чегара қийматини танлашда рецидив ҳолатларини ўтказиб юбормасликни минималлаштириш мақсадида сезувчанликка устувор аҳамият бериш лозим.

Моделнинг ички текшируви бутстрептаҳлил ёки кросс-валидация ёрдамида амалга оширилиши мумкин. Кичик танланмани ўқитиш ва тест қисмларига оддий тарзда ажратиш мақсадга мувофиқ эмас, чунки бу коэффициентларни ҳисоблаш учун мавжуд маълумотлар ҳажмини камайтиради. Ички текширувдан сўнг беморларнинг мустақил гуруҳида ташқи валидация ўтказилиши талаб этилади. Ўзбекистон учун моделни турли ҳудудларда текшириш айниқса муҳим, чунки дори воситаларига чидамлилик тузилмаси, ҳамроҳ касалликларнинг тарқалиши ва лаборатория текширувларидан фойдаланиш имкониятлари ҳудудларга қараб фарқ қилиши мумкин.

Моделни ишлаб чиқиш ва уни тавсифлаш TRIPOD талабларига мувофиқ амалга оширилиши лозим. Бунда танланмани шакллантириш мезонлари, рецидив тушунчасининг аниқ таърифи, ўрганилган предикторларнинг тўлиқ рўйхати, етишмайдиган маълумотларга ишлов бериш усули, эҳтимолликни ҳисоблаш формуласи ҳамда валидация натижалари кўрсатилиши зарур [7, p. 232–322]. Фақат статистик жиҳатдан аҳамиятли омилларни коэффициентлар ва ҳисоблаш алгоритмисиз келтириш моделни қайта ишлаб чиқиш ва амалиётда қўллаш имконини бермайди.

Якуний натижа сифатида паст, ўрта ва юқори рецидив хавфига эга беморларни ажратиш имконини берувчи компакт стратификация тизими ишлаб чиқилиши лозим. Ҳар бир хавф гуруҳи учун даволашдан кейинги кузатув ҳажми ва даврийлиги белгиланиши зарур. Бунда мураккаб лаборатор модель ихтисослаштирилган марказларда қўлланилиши мумкин, унинг соддалаштирилган клиник варианти эса ҳудудий туберкулёзга қарши хизмат даражасида амалиётга татбиқ этиш учун мос бўлиши керак.

Прогностик моделни ишлаб чиқиш шу тариқа предикторларни изчил саралаш, кўп омилли таҳлил ўтказиш, иммунологик ва генетик маркерларнинг қўшимча прогностик қийматини баҳолаш, ички текширув ҳамда ташқи валидация босқичларини қамраб олади. Фақат ушбу босқичлардан сўнг ҳисобланган эҳтимолликни рецидивнинг эрта хавфини баҳолашга мўлжалланган амалий шкалага айлантириш мумкин.

Олинган стратификация ҳар бир хавф тоифасини даволашдан кейинги дифференциал кузатув ва профилактика чоралари билан боғлагандагина амалий аҳамият касб этади.

Хулоса.

Рецидивни илмий асосланган ҳолда прогнозлаш клиник-фенотипик, иммунологик ва молекуляр-генетик параметрларнинг ўзаро боғлиқлигини ҳисобга олган ҳолда комплекс баҳолашга асосланиши лозим. Маркерларнинг мақбул тўпламини танлаш, улар учун чегара қийматларини аниқлаш ва моделнинг мустақил танланмаларда барқарорлигини баҳолаш масалалари ҳануз тўлиқ ҳал этилмаган. Шунингдек, эндоген реактивация ва экзоген реинфекцияни фарқлаш зарур, чунки ушбу ҳолатларнинг олдини олиш йўналишлари бир-биридан фарқ қилади.

АДАБИЁТЛАР

1. Alene K.A., Viney K., Gray D.J., McBryde E.S., Xu Z., Clements A.C.A. Development of a Risk Score for Prediction of Poor Treatment Outcomes among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis // PLOS ONE. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 0227100. – DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.022710

2. Alliluev A.S., Filinyuk O.V., Shnayder E.E., Aksenov S.V. Machine Learning for Prediction of Relapses in Multiple Drug Resistant Tuberculosis Patients // Tuberculosis and Lung Diseases. – 2021. – Vol. 99, № 11. – P. 27–34. – DOI: https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-27-34.

3. Babushkina N.P., Bragina E.Yu. Expression studies of tuberculosis susceptibility genes // Russian Journal of Infection and Immunity. – 2020. – Vol. 11, № 2. – P. 209–222. – DOI: https://doi.org/10.15789/2220-7619-ESO-1289.

4. Cox S.R., Moe A.H., Gupte A.N. et al. A Point-of-Care Prediction Tool for Recurrent Tuberculosis // Clinical Infectious Diseases. – 2025. – Vol. 81, № 6. – P. 612–622. – DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciaf353.

5. Darboe F., Mbandi S.K., Naidoo K. et al. Detection of Tuberculosis Recurrence, Diagnosis and Treatment Response by a Blood Transcriptomic Risk Signature in HIV-Infected Persons on Antiretroviral Therapy // Frontiers in Microbiology. – 2019. – Vol. 10. – DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01441.

6. Gupte A., Kumar P., Araújo-Pereir M. et al. Baseline IL-6 Is a Biomarker for Unfavourable Tuberculosis Treatment Outcomes: A Multisite Discovery and Validation Study // European Respiratory Journal. – 2022. – Vol. 59, № 4. – P. 2100905. – DOI: https://doi.org/10.1183/13993003.00905-2021.

7. Moons K.G.M., Altman D.G., Reitsma J.B. et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration. Translation in to Russian // Digital Diagnostics. – 2022. – Vol. 3, № 3. – P. 232–322. – DOI: https://doi.org/10.17816/DD110794.

8. Salamaikina S., Kulabukhova E., Korchagin V., Khokhlova O., Mironov K., Akimkin V. Toll-Like Receptor Genes and Risk of Latent Tuberculosis Infection in People Infected with HIV-1 // Viruses. – 2024. – Vol. 16, № 9. – P. 1371. – DOI: https://doi.org/10.3390/v16091371.

9. Sivakumaran D., Jenum S., Vaz M. et al. Combining Host-Derived Biomarkers with Patient Characteristics Improves Signature Performance in Predicting Tuberculosis Treatment Outcomes // Communications Biology. – 2020. – Vol. 3, № 1. – P. 359. – DOI: https://doi.org/10.1038/s42003-020-1087-x.

10. Алыменко М.А., Воронцова М.В., Балобанова Н.П. и др. Соотношение IFN-γ/IL-10 как показатель эффективности лечения больных туберкулезом легких // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2025. – Т. 17, № 3. – С. 90–97. – DOI: https://doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-90-97.