

Машарипов А.Х.,
Султанова У.А.,
Рустамова Х.М.

АПЛАСТИК АНЕМИЯ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ИНФЕКЦИОН АСОРАТЛАР

Тошкент тиббиёт академияси, Гематология ва қон куйиш илмий текшириш институти

Резюме. Апластик анемия билан касалланган беморларнинг 45 тасида дастурли иммуносупрессия давони бошлагунча бўлган вақтда юзага келган инфекцион асоратлар таҳлил қилинди. Кузатувда бўлган беморлардан 28 (62,2%) тасида инфекцион асоратлар кузатилиб, жами ҳисобда 68 та эпизодлар рўйхатга олинди. Инфекцион эпизодларнинг 44 (64,7%) таси клиник жиҳатдан исботланган, 12 (17,6%) таси эса бактериология жиҳатдан исботлангани ташкил этади. Шу билан бирга инфекцион асоратларнинг юзага келишига глюкокортикоидларни ҳамда циклоспорин А қабул қилишнинг таъсири урганилди.

Инфекционные осложнения у больных апластической анемией. А.Х. Машарипов, У.А. Султанова, Х.М. Рустамова. Ташкентская медицинская академия, Научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови. Изучены частота и характер инфекционных осложнений у 45 больных апластической анемией (АА) до начала иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Инфекционные осложнения возникли у 28 (62,2%) больных, общее число инфекционных эпизодов составило 68. Среди инфекционных осложнений отмечена высокая частота клинически (64,7%) и бактериологически (17,6%) доказанных инфекций. Так же была изучена связь возникновения инфекционных осложнений с назначением глюкокортикоидных гормонов и циклоспорина А.

Infectious complications in patients with aplastic anemia. A.H. Masharipov, U.A. Sultanova, H.M. Rustamova. Tashkent Medical Academy, Research Institute of Hematology and Blood Transfusion. Summary. The frequency and nature of infectious complications in 45 patients with aplastic anemia (AA) before the start immunosuppressive therapy (IST). Infectious complications occurred in 28 (62.2%) patients, the total number of infectious episodes was 68. Among infectious complications was a high incidence of clinically (64.7%) and bacteriological (17.6%) of proven infections. Were also studied the connection of infectious complications with the appointment of glucocorticoids and cyclosporin A.

Замонавий гематологияда “апластик анемия” асоратлардир, улар оқибатида АА билан касалланган тушунчасига суяк кумигида узак хужайраларнинг беморларнинг қучилигида ул им кузатилмоқда [7].
камайиши ёки умуман йуқолиши ҳамда клиникасида Даволаш натижалари самарали булиши учун анемия ва геморрагии синдромлар билан биргаликда касалликни уз вақтида тугри диагноз қуйиб аниқлаш ва турли инфекцион асоратлар ҳам учрайдиган касаллик эрта муддатларда махсус даво амалиётларини бошлаш киритилади. Нейтрофилларнинг $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ гача керак. Бошқа махсус булмаган шифохоналарда узок камайиши инфекцион асоратлар хавфини оширади ва бу муддат вақтида аниқданмаган ташхис билан даволаниш, нейтропениянинг қанчалик давом этиши касалликнинг тартибсиз равишда комбинациялашган антибактериал оғирлик даражасини белгилайди. Турли хил инфекцияга даво олиш, айниқса глюкокортикоидларни қуп ва қаршилиқнинг етишмовчилиги (нейтропения) ҳақида илк тартибсиз қабул қилиш, касалликни кечишига салбий бор 1966 йилда G. Bodey томонидан мақола чоп этилган таъсир қурсатади, бу ҳол эса апластик анемияни оғир [1,2]. шаклида бемор ҳаёти учун хавфли бул ад и.

Апластик анемия (АА) билан касалланган беморларда касалликнинг ҳамма шаклида узок давом этадиган агранулоцитоз кузатилади. Беморларда иммуносупрессив даво натижаларига қарамадан чуқур иммунитет сустлиги бир неча ой давом этади, бунинг сабаби бир томондан суяк қўмигини апластик ҳолати булса, иккинчи томондан утқайлаётган махсус иммуносупрессив давони таъсири булиши мумкин. Даволаш жараёнида ишлатиладиган иммуносупрессив дори воситаларини узок вақт қабул қилиш организмдаги шартли - патоген микроорганизмларга берилувчанликни оширади [7, 9].

Илмий адабиёт манбалари буйича самарали иммуносупрессив даво босқичма- босқич периферик қонда нейтрофиллар сонининг ошишига олиб келади, бу эса уз навбатида фагоцитозни қайта қўйиб, инфекцион асоратлар сонини қайта қўйиб. Охириги 10 йиллик маълумотларга қараб иммуносупрессив даво олаётган беморларнинг 5 йиллик яшовчанлик шу даво фонида 70-80% ташкил этади [6]. Иммуносупрессив давони қўллашдаги асосий қийинчилик бу оғир инфекцион

Агранулоцитоз ҳолатида ривожланадиган оғир асоратлардан бири бу бактериемиядир. XX асрнинг 60-80-чи йилларигача нейтропения фонида микроорганизмлар орасида бактериемия қайта қўйибларнинг етакчиси грамм манфий аэроб таёкча булган булса, кейинчалик 80 -

йиллар урталаридан бошлаб эмпирик антибактериал даво фонида бактеремия манбалари 70% холларда чидамлилиги кучайиб бораётган грамм мусбат кокклар эгаллади [2]. Хозирги вақтда эса бактеримиянинг асосий сабабчилари сифатида яна олдингидай грамм манфий таёкчалар асосий уринни эгаллашмоқда [3, 10]. Грамм манфий таёкчалар сафи бир кадар кенгайиб, улар каторига *Stenotropohomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *AL-caligenes xylosoxidans*нап х.ам кушилди [4].

Инфекцион жараённинг характери ва уни кузатувчилари спектри касаллик кечишида узгариб боради. Купчилик беморларда огир инфекцион асоратлар касалликнинг бошиданок юзага келади, бу ҳолат уз навбатида беморларда уларни ҳаётини саклашни асосий усули булган махсус давои утказишга тускинлик цилади [5].

Ишнинг мақсади: апластик анемия билан касалланган беморларда инфекцион асоратлар характерини ва учраш даражасини урганиш.

Текшириш манбалари ва усуллари. Инфекцион асоратлар тахлили Г ва ККИТИ да 2011-2013 йиллар да даволанган 45та А А билан касалланган беморларда утказилди. Шулардан аёллар 26 (62,5%) та, эркеклар 19 (37,5%) тани ташкил этди. Апластик анемия ташхиси кенгайтирилган умумий кон тахлили, суяк кумигидан олинган миелограмма ва ёнбош суякдан олинган трепанобиоптат натижалари асосида куйилди. Касалликнинг огирлик даражасини периферик конца гранулоцит ва тромбоцитлар сони оркали баҳоланди. Биоптатлар ташхисида илик аплазияси ва бунда иликнинг хужайралилики даражаси 30% дан ошмаган ҳолда, периферик конца гранулоцитлар сони $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ дан кам булган ва тромбоцитлар сони $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ дан кам булган холларда огир апластик анемия (ОАА), периферик конца гранулоцитлар сони $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ дан ортик булган ва тромбоцитлар сони $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$ дан ортик булган холларда енгил апластик анемия (ЕАА)ташхисини куйдик. [8].

Беморларда тана харарати антибактериал даво бошлашдан олдин 38°C гача кутарилганда кондан микрофлораларни аниқдаш учун бактериологик йул билан экма олинди. Агарда антибактериал даво фонида тана харорати кутарилиши 3 суткадан ошган ҳолда кондан такрорий бактериологик экма олинди ва антибиотикка сезгирлик даражаси текширилди. Пневмония асорати юзага келган беморларда кушимча равишда рентгенография ва компьютер томография килинди. Беморлардан огиз бушлигида стоматитлар пайдо булганда ва тана харорати сабабсиз равишда 3 кундан ортик кутарилганда сийдик чикариш каналидан суртма олиб текширилди.

Барча беморларга Согликни саклаш вазирлиги томонидан ишлаб чиқилган дастурли иммуносупрессив давога мос равишда спленэктомия ва циклоспорин А ни биргаликда ёки уларни алохида - алохида куллаб даво курси утказилди. Дастурли

иммуносупрессив давои бошлашдан олдин беморларнинг ҳаммасига юзага келган анемик синдромни, геморрагик синдромни ва инфекцион асоратларни бартараф этиш учун кон ва кон препаратлари, уринбосар терапия ва антибактериал даво у^{тказилиб}, периферик конца гемоглобин ва тромбоцитлар микдори меъёрий курсаткичга келтирилди.

Тана харорати 38°C кутарилган беморларга антибактериал даво, зарур холларда комбинациялашган антибактериал даво утказилди, вирусли жараёнлар юзага келганда вирусга қарши дори воситлар буюрилди.

Олинган маълумотлар стандарт статистик формулалар ёрдамида тахлил килинди.

Олинган натижалар ва уларни тахлили.

Дастурли иммуносупрессив давои бошлашгача булган вақтда 13 ёшдан 70 ёшгача (медiana 23,5) булган апластик анемия билан касалланган 45 та беморда юзага келган инфекцион асоратларни тахлил килинди. Шу беморларнинг 30 (66,7%) тасида огир

даражали апластик анемия билан, 15 (33,3%) таен апластик анемиянинг енгил даражаси билан огирган. Беморларни касалликни бошланган пайтидан бошлаб Г ва ККИТИ га биринчи марта мурожаат қилган вақтлари орасида вақт 8 кундан 464 кунгача булиб, уртача 43 кунни ташкил этди. Беморларнинг 27 (60%) таси олдин бошка касалхоналарда даволанишган, шулардан 15 (33,3%) беморга факат симптоматик даво утказилган. Кузатувдаги 28 (62,2%) та беморга ноадекват глюкокортикоидлар (ГКС) ва циклоспорин А берилган. Касаллик бошланишида 20 (44,4%) та бемор преднизолонни узини ёки уни циклоспорин А билан бирга қабул қилган. Преднизолонни қабул қилиш уртача давомийлиги 25 кун (3 кундан - 90 кунгача) булиб, унинг умумий уртача микдори 1600 мг (100 - 5500 мг) булган. Донор тромбоконцентратини талаб қиладиган геморрагик синдром ҳам беморларнинг купчилигида кузатилди, у нукдасимон тошмалардан тортиб бурундан ва милклардан кон кетиш, хайз циклининг узок давом этиши ва бошка қуринишларда намоён булди.

Текширувдаги 23 (51,1%) та беморда

уларни Г ва К КИТИ га госпитализация гача булган вақтда турли хил инфекцион асоратлар кузатилган. Факатгина 14 (31,1%) та беморларга Г ва ККИТИ га госпитализациягача булган даврда ва госпитализациядан кейин махсус программали давони бошлашгача булган даврда инфекцион асоратлар кузатилмади.

Беморларни Г ва ККИТИ га госпитализация килинган вақтдан бошлаб махсус дастурли давони бошлашгача булган вақтда 28 (62,2%) та беморда инфекцион асоратлар кузатилди, уларни купчилиги ОАА билан огриган беморлардир (ОАА 75%, ЕАА 25%). Махсус дастурли иммуносупрессив даво бошлашгача булган даврда 28 та беморда 68 та инфекцион эпизодлар кайд килинди, шуларнинг асосий қисмини олдин даво мақсадида глюкокортикоидларни қабул қилмаганларга нисбатан (35,7%) глюкокортикоидлар қабул қилган беморлар

(64,3%) ташкил этди. Инфекцион эпизодларнинг 44 (64,7%) таси клиник жихатдан исботланган бўлиб, ноаниқ сабабли иситмалаш ҳолатлари 12 (17,6%) ташкил этди, улар антибактериал давондан кейин бартараф этилди. Бактериологик исботланган инфекцияли эпизодлар 12 (17,6%) тани ташкил қилди.

Беморларни Г ва ККИТИ га госпитализация килинган пайтдан бошлаб биринчи бор юзага келган инфекцион эпизодлар ҳақидаги маълумотлар 1-жадвалда келтирилган. Беморларнинг асосий қисмида (67,9%) инфекцион эпизодлар касалхонага госпитализация килингандан кейинги биринчи 10 суткада юзага келиб, бу ҳам юқорида келтирганимиздек касаллик бошида глюкокортикоидлар қабул қилган беморларда инфекцион эпизодлар глюкокортикоидлар қабул қилмаган беморларга нисбатан куп кузатилди.

Жадвал 1

Апластик анемия билан касалланган беморларда инфекцион эпизодлар ривожланиш маниторинги

		ОАА (n=22)		ЕАА (n=6)	
Шифохонада беморлар булган кун и сони		Касаллик бошланишида	Касаллик бошланишида	Касаллик бошланишида	Касаллик бошланишида
		ГКС қабул қилганлар (n=13)	ГКС қабул қилмаганлар (n=9)	ГКС қабул қилганлар (n=5)	ГКС қабул қилмаганлар (n=1)
1-10	19(67,9%)	10(76,9%)	5 (55,6%)	4 (80%)	1
11-20	5 (17,7%)	1 (7,7%)	2 (22,2%)	1 (20%)	0
21 дан куп	4 (14,3%)	2 (14,3%)	2 (22,2%)	0 (0%)	0

Беморларда юзага келган инфекцион асоратлар ҳақида маълумот 2-жадвалда келтирилди. Г ва ККИТИ га даволаниш учун уйдан келган беморларга нисбатан бошқа шифохоналардан келтирилган беморларда инфекцион асоратлар купрок кузатилди (20% ва 65%). Бошқа махсус булмаган шифохоналарда даволанган ОАА билан огриган беморларнинг купчилигида ЕАА огриган беморларга нисбатан инфекцион асоратлар купрок кузатилишини куриш мумкин (71,4% ва 50%). Кизикарли томони шундаки, даволаниш учун уйдан келган беморларнинг касалликнинг ҳар иккала шаклида ҳам инфекцион асоратлар бир хил учрашини қурдик. Апластик анемиянинг огир шакли билан огриган беморларнинг 28,6% да улар бошқа шифохонада даволанганлиги учун инфекция учокдари бир нечталиги аниқланди, бунга қарши ҳолатда бошқа шифохонада даволанмаган ва туғридан - туғри уйдан даволаниш учун келган беморларда битта учокли

инфекциялар кузатилди. Инфекцияни бактеримия, паропрактит, пневмония ва бошқа шунта ухшаш огир асоратлари апластик анемияни огир шакли билан огриган беморларда юзага келди. Инфекцион асоратларни бартараф қилиш учун антибиотик давони тез-тез ва касалликни эрта босқичларида қуллаш беморларнинг уйдан келганларига нисбатан бошқа шифохонадан келганларида куп кузатилди (мос равишда 12% ва 45%)

Кузатувларимиз шунинг қисқартириш, кам ҳолларда инфекция учоги ва иситмалаш сабаби битта бўлиши мумкин, 13 (46,4%) та беморда инфекция учокдари сони 2 - 6 та аъзо бўлди. Махсус комплексли иммуносупрессив давони бошлашгача булган даврда инфекцион эпизодларнинг учраш сони ва характеристикаси ҳақидаги маълумотлар 3 жадвалда келтирилган. Бу даврда 19 (42,2%) та беморда огиз бўшлиғи ва ҳалқум шиллик қавати шикастланиши, 5 (11,1%) та беморда

пневмония ривожланиши куп кузатилса, герпетик инфекциялар 6 (13,3%) талар эса некротик энтеропатия 3 (6,7%) та, паропрактит нисбатан кам кузатилди.
ва анал тешиги атрофи ёрилиши - 3 (6,7%) та,

Жадвал 2

А п л а с т и к а н е м и я б и л а н к а с а л л а н г а н б е м о р л а р д а ю з а г а к е л г а н и н ф е к ц и о н а с о р а т л а р х а к и д а м а Ъ л у м о т

Инфекциялар тавсифи		Г ва ККИТИ га кабул кишиш					
		бошка шисОхонадан			уйдан		
		ОАА п=14	ЕАА п=6	Жами п=20	ОАА п=16	ЕАА п=9	Жами п=25
Инфекцион асоратлар юзага келган беморлар сони		10 (71,4%)	3 (50%)	13(65%)	4 (25%)	1(11,1%)	5 (20%)
С Л - и с о х о н и с 3 о 3 §	38°дан юкори иситмалаш	8 (57,1%)	1 (16,7%)	9 (45%)	2 (12,5%)	1 (11,1%)	3 (12%)
	Субфебрил иситмалаш	3 (21,4%)	2 (33,3%)	5 (25%)	2 (12,5%)	2 (22,2%)	4 (16%)
	Бактериемия	2 (14,8%)	0	2(10%)	0	0	0
	Парапроктит	1 (7.1%)	0	1 (5%)	0	0	0
	Пневмония	4 (28,6%)	0	4 (20%)	0	0	0
	Некротик энтеропатия	1 (7.1%)	0	1 (5%)	0	0	0
	Бир нечта органларнинг бир вақтда шикастланиши	4 (28,6%)	п	4 (20%)	п	п	л
	Шифохонагача булган вақтда антибактериал даво кабул килганлар	g (57,1%)	1 (16,7%)	9 (45%)	2 (12,5%)	] (11,1%)	(12%)
	Шифохонагача булган вақтда антибактериал даво кабул килмаган беморлар	6 (42,9%)	5 (83,3%)	11 (55%)	14 (87,5%)	g (88,9%)	оо (88%)

Жадвал 3

Апластик анемия билан касалланган беморларда инфекцион эпизодларнинг учраш сони ва тавсифи

Инфекцияни органлар буйича таркалиши	инфекцион эпизодлар учраш сони		
	ОАА (п=30)	ЕАА (п=15)	Жами (п=45)
Огиз - халқум	11(36,7%)	8(53,3%)	19(42,2%)
Упкалар	5(16,7%)	2(13,3%)	7(15,6%)
Ичаклар	2 (6,7%)	1 (6,7%)	3 (6,7%)
Аналь атрофи соҳаси	2 (6,7%)	1 (6,7%)	3 (6,7%)
Сийдик ажратиш системаси	2 (6,7%)	0 (0%)	2(4,4%)
Бурун ва бурун ёндаш бушликлари	1 (3,3%)	1 (6,7%)	2 (4,4%)
Бачадон	1 (3,3%)	1 (6,7%)	2 (4,4%)
Б^гимлар	1 (3,3%)	0 (0%)	1 (2,2)
Тери	1 (3,3%)	0 (0%)	1 (2,2%)
Куз	1 (3,3%)	0 (0%)	1 (2,2%)

Бизнинг текширувда булган беморларда махсус программали иммуносупрессив давони бошлашгача булган даврда бактериологик исботланган инфекцилар 7 (25%) та беморда юзага келган эпизодларда аникланди, уларни асосий кисмини 7 тадан 5 тасида (71,4%) грамм мусбат микроорганизмлар ташкил килса (*Staphylococcus coagulansenegative*, 2 тасида,

Enterococcus spp. 2 тасида, *Streptococcus pneumonia* 1 тасида), камрок кисмини эса грамм манфий микроорганизмлар ташкил килади (*Pseudomonas aeruginosa* 1 тасида, *Escherichia coli* 1 тасида).
Кузатувда булган 28 та беморнинг хаммасида инфекцион асоратлар юзага келганда антибактериал даво ^тказилди. Антибактериал

давонинг бошлангич вақтида самарали Утказган беморлар 6 (21,4%)га булиб, уларни асосий қисмини ОБАА билан касалланганлар ташкил қилади. Колган беморларга танланган антибактериал даво самарасиз булганда эса, резистентлик аникланиб, танланган даво усулини бошқа комбинациялашган даво усулига алмаштирилди, баъзи беморларга эса герпетик инфекциями бартараф этиш учун вирусга қарши дори воситалар буюрилди.

Хулоса. Кузатувда булган беморларнинг купчилигида (62,2%) махсус иммуносупрессив даवони бошлашгача булган даврда турли хил инфекцион асоратлар кузатилди. Беморларда нейтропениянинг қанчалик узок ва чуқур давом этиши юзага келиши мумкин булган инфекцион асоратларни белгилайди, биз кузатган беморларнинг ОАА билан огриганларида инфекцион асоратларни куп кузатилганлиги бунини тасдиқлади. Бу гуруҳдаги беморларда хаттоки, бир неча марта тақрорланган бактеремиялар ҳам кузатилди. Шуни кам алоҳида тақидлаш керакки, инфекцион асоратлар купрок қисми апластик анемиянинг огир шакли билан огриган беморларда

(75%), касалликни бошлангич даврида глюкокортикоидларни тартибсиз қабул қилган беморларда (64,7%), олдин махсус булмаган шифохоналарда даволанган беморларда (65%) кузатилди.

Тадқиқот жараёнидаги кузатувлардан шундай хулоса қилиш мумкинки, АА билан огриган беморларда юзага келадиган инфекцион асоратлар махсус иммуносупрессив давони уз вақтида утказишга туски нл и қ к қилади, айни вақтда бу терапияни узи гранулоцитопозни босқичма - босқич тикланишига олиб қелади. Бунинг учун беморлар биринчи муружат қилиши билан тугри ташхис қ^йилиши ва қиска муддатларда давони бошлаш зурак. Касаллик аниқданган вақтдан кейин дархол махсус иммуносупрессив даво утказиш учун махсус шифохоналарга ётқизиб даволаш керак. Агарда инфекцион асоратлар юзага келса, аввало кенг таъсир қилувчи антибиотиклар комбинациясидан бошлаб, сунгра аниқланган қУзгатувчига қараб дори воситаларини узгартириш тавсия этилади.

Адабиётлар

1. Giamarellou H., Antoniadou A. Infectious complications of febrile neutropenia. Infect Dis Clinics of N Am. 2001, Vol. 15, p.457-482.
2. Hughes W.T, Armstrong D., Bodey G.P. et al. 1997 Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever: Guidelines for the Infectious Diseases Society of America//Clin Infect Dis. 1997, Vol. 25, p.551-573.
3. Kang C. I., Kim S. H., Park W. B. et al. Blood stream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: Risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome// Antimicrob. Agents Chemother. - 2005. - Vol. 49, N 2. - p.760-766.
4. Ганапиев А. А., Абдулкадыров М. К., Афанасьев В. Б. Частота и характер осложнений терапии антилимфоцитарных глобулином у больных с апластической анемией. Тер. Архив. 2003, №8, С.68-71.
5. Клясова А. Г., Сперанская Л. Л., Миронова В. А., Масчан А. М. И соавт. Возбудители сепсиса у иммунокомпрометированных больных: Структура и проблемы антибиотикорезистентности. Гематология и трансфузиология, №1/ 2007. Т. 52, С. 1-8.
6. Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Устинова Е.Н. и др. Спленэктомия в программной терапии апластической анемии II Тер. Арх.-2006 - Т. 78, № 8. - С. 52-57.
7. Михайлова Е. А. Протокол комбинированной терапии взрослых больных апластической анемией II Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н., Исаева В. Г., Программное лечение лейкоза. - М.; 2002. - С. 180-189.
8. Огороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 4. - М.: Мед. Лит., 2011. С. 83-103.
9. Савченко В. Г. Программное лечение заболеваний системы крови. - М.2012. - Том II. С. 791-812.
10. Савченко В. Г. Антимикробные препараты и стандарты лечения инфекционных осложнений у онкологических больных. - М.-2011.С. 169-182.