

KİSTOZ FİBROZ OLAN XƏSTƏLƏRDƏ COVID-19

Qurbanova E.V.

6 saylı uşaq klinik xəstəxanası, Bakı, Azərbaycan

Məqalə irsi xəstəliklərin strukturunda vacib yer tutan kistoz fibroz xəstələrində COVID-19 xüsusiyyətlərinə həsr edilmişdir: pandemiya dövründə toplanmış epidemioloji, statistik məlumatlar verilib, COVID-19 ilə kistoz fibrozun patogenetik mexanizmlərinin oxşar məqamları açıqlanıb, dünya üzrə kistoz fibrozlu xəstələrdə qeydə alınan COVID-19 hallarının gediş xüsusiyyətləri təsvir edilib. Şəxsi klinik müşahidə təqdim olunub.

Açar sözlər: COVID-19, kistoz fibroz, mukovissidoz, uşaqlar.

2020-ci ilin ilk aylarında bir çox ölkələrdə yeni növ koronavirus infeksiyasının (SARS-CoV2) törətdiyi COVID-19 adlı xəstəlik yayılmağa başladı. Həmin dövrdə Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı (ÜST) tərəfindən elan olunmuş pandemiya hələ də davam etməkdədir [1]. Azərbaycanda COVID-19 ilk hallarının qeydiyyatı 2020-ci ilin fevralında müşahidə edildi və hal-hazırda ölkəmiz bütün dünya ilə bərabər pandemiya ilə mübarizə aparır.

Kistoz Fibroz (KF) və ya mukovissidoz CFTR genində baş verən CFTR xlor kanalının funksiyasının pozulması ilə gedən xəstəliklər qrupudur ki, bu patologiyaya məruz qalan pasientlər bir sıra patogenlər tərəfindən törədilə bilən tənəffüs yollarının infeksiyalarına görə risk qrupuna daxildilər [2].

Pandemiya dövründə xronik xəstələrə göstərilən planlaşdırılmış tibbi qulluğun imkanlarının dəyişməsi həm tibb işçilərin, həm pasiyentlərin əsaslı narahatlıqlarına səbəb oldu. Bu şəraitdə KF-lu xəstələrdə COVID-19 infeksiyasının gediş xüsusiyyətlərinin öyrənilməsinə, stasionar müalicənin alternativ üsullarla əvəz olunma alqoritmlərinə tələb yarandı. Həmin dövrə aid olan ÜST məlumatlarına əsasən COVID-19 təxmini 5 xəstədən 1-də ağır tənəffüs çatışmazlığı və ya kəskin respirator distress sindrom formasında təzahür edirdi [3].

Nəzərə almaq lazımdır ki, KF zamanı bronx-ağciyər sistemində obstruktiv zədələnmələr baş verir və xronik bakterial infeksiya inkişaf edir, bu da öz növbəsində bronxoektazların yaranması və persistensiyası ilə səciyyələnir. Əksər hallarda belə xəstələrdə ölüm səbəbi məhz ağciyərlər tərəfindən yaranan fəsadlaşmalar olur. Bir vacib məqam onunla bağlıdır ki, KF-lu pasientlərdə 53% hallarda

Pseudomonas aeruginosa infeksiyasının qoşulması mühüm rol oynayır [4].

KF zamanı əsas iltihab markerləri neytrofillər sayılır. Tənəffüs yollarının neytrofillərlə infiltrasiyası ağciyər toxumasının zədələnməsinə və obstruktiv dəyişikliklərə gətirib çıxarır. Belə xəstələr üçün sitokin iltihabı da xarakterikdir [2, 5].

Beləliklə, KF və COVID-19 müəyyən oxşar patogenetik mexanizmlərin mövcudluğu ilə səciyyələnir: neytrofil mənşəli iltihab və sitokin həmləsi, hansı ki həm tənəffüs sisteminin, həm də başqa həyatı vacib orqanların pozulmalarının ağırlıq dərəcəsini müəyyənləndirir [6].

Bəzi tədqiqatlarda təklif olunan meyarlara əsasən COVID-19 zamanı sitokin həmləsinin prediktorları kimi ağciyər funksiyasının sürətli pisləşməsi fonunda C-reaktiv zülalın, ferritinin konsentrasiyalarının qanda yüksəlməsi, sitopeniya əlamətləri (trombositopeniya və limfopeniya), koaqulopatiya (trombositlərin sayının və fibrinogenin azalması, D-dimerin artması), qaraciyərin zədələnməsi əlamətləri (laktatdehidrogenaza və aminotransferazların aktivliyinin yüksəlməsi) çıxış edə bilər [6].

KF-lu xəstələrdə qatı bronxial möhtəviyyətin tərkibində çox miqdarda olan hüceyrə-xarici DNT-nin parçalanması məqsədilə, adətən dornaza-alfa istifadə edilir. Bəzi müəlliflər dornaza-alfanın hətta COVID-19-un kompleks müalicəsində effektiv olmasını ehtimal edir [2, 6].

2020-ci ilin aprel ayında Avropanın Kistoz Fibroz üzrə cəmiyyəti (*European Cystic Fibrosis Society – ECFS*) tərəfindən KF olan xəstələrdə COVID-19 gediş xüsusiyyətlərini öyrənmək məqsədilə ECFS-COVID-19 müşahidə proqramı inisiasiya edilmişdir [7]. İlkin mərhələlərdə təxmin edilirdi ki, KF fonunda

COVID -19 ağır gedişə malik olacaq, lakin sonrakı müşahidələr belə pasientlərdə yeni növ koronavirusun törətdiyi xəstəliyin daha az tezlikdə və daha yüngül formada təzahür etməsini göstərdi.

8 ölkədən (Avstraliya, Kanada, Fransa, İrlandiya, Hollandiya, Yeni Zelandiya, Böyük Britaniya, ABŞ) olan 40 KF-lu xəstənin təhlili əsasında tərtib edilmiş Beynəlxalq hesabatla müvafiq olaraq, 13.04.2020 il tarixinə qədər COVID -19 halları bu xəstələrdə 0,07% təşkil edərək ümumi tədqiqata daxil olan ölkələrin orta göstəricisi (0,15 %) ilə müqayisədə daha aşağı olmuşdur [8].

15.04.2020 tarixinə gədər aparılmış tədqiqatda KF-lu xəstələrdə 30 COVID-19 halı təsvir edilmişdir: tədqiqat Lombardiya (İtaliya), Fransa, Almaniya, İspaniyani əhatə etmişdir, bunların arasında letal nəticə qeyd olunmuşdur. O zaman belə bir ehtimal edilmişdir ki, belə mülayim statistika ümumiyyətlə KF xəstələrdə COVID -19 hallarının az olan sayı ilə bağlıdır [9].

Buna sübut olaraq, bir il sonra alınan statistika heç də ürəkaçan olmadı: 8 mart 2021 il tarixinə olan məlumatlarda göstəricilər aşağıdakı kimi olmuşdur: ümumilikdə 27 ölkədə 1126 xəstələnmə halı, bunlardan 886 PCR testi ilə təsdiqlənən hallar, 26 intensiv terapiya tələb edən hallar və 13 ölüm hadisəsi [10]. Sübhətsizdir ki, COVID-19 pandemiyası dövründə KF yüksək risk qrupuna aid edilən patolojiyalardan olub, özünə ciddi diqqət tələb edir.

Bizim müşahidəmiz altında olan 40 KF-lu xəstələrin arasında yalnız 2-də COVID -19 qeyd edilmişdir. Bunlar KF diaqnozu təsdiqlənmiş 14 yaşlı oğlan və 7 yaşlı qız olmuşdur. Hər iki xəstədə anamnestik məlumatlar COVID-19 üçün xarakterik olmuşdur (valideynlərdə müsbət PCR test, sıx ailəvi kontakt). Qeyd etmək lazımdır ki, xəstələrin ikisində də KF diaqnozunun gec qoyulması və bundan irəli gələrək spesifik müalicənin gec başlanması ilə əladədən bir sıra xronik fəsadların (fiziki inkişafdan geri qalma, tez-tez təkrarlanan pnevmoniyalar, *Pseudomonas aeruginosa* daşıyıcılığı və s.) müşahidə olunması SARS-CoV2 infeksiyalaşma zamanı xüsusi fon vəziyyət yaratmışdır.

İki KF-lu xəstədən birində (14 yaşlı oğlanda) COVID-19 qeyri-qənaətbəxş fona baxmayaraq yüngül gedişə malik olmuşdur, xəstəlik

əlamətləri özlərini az biruzə verərək tez bir zaman aradan götürülmüşdür (14 gün ərzində fəsadsız sağalma), buna əsas olaraq həmin klinik müşahidənin geniş təsvirinə ehtiyac görmədik.

Lakin 2-ci xəstədə COVID-19 gedişi bir sıra xüsusiyyətlərlə səciyyələnmişdir ki, bununla bağlı bu klinik müşahidəni diqqətinizə daha ətraflı təqdim etmək istəyirik.

Xəstə A., 2014 il təvəllüdlü (cinsi-qız). Xəstəyə KF diaqnozu ilk olaraq 2017-ci ildə qoyulub. Diaqnostik axtarışa şübhə uşağda tez-tez müşahidə olunan pnevmoniyalar, çəkiddən geri qalma, mədə-bağırsaq traktı tərəfindən steatoreya kimi klinik əlamətlər olmuşdur. Diaqnoz tər testi (tərdə xloridlərin təyini) nəticəsinin yüksək olması (74mmol/l) və genetik müayinədə homoziqotpatogen *CFTR* F508del genin aşkar edilməsi vasitəsilə təsdiqlənmişdi.

Beləliklə, xəstəyə: «Kistoz fibroz, qarışıq forma, autosom-resessiv tip ötürülmə (homoziqot patogen *CFTR* F508del genin daşıyıcılığı). Xronik bronxit. Mədəaltı vəzin ekzokrin çatışmazlığı» klinik diaqnozu qoyulmuşdur.

Əsas xəstəliyin ağırlaşması bəlgəmin bakterioloji müayinəsində *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyasının inkişaf etməsinə səbəb olmuşdu. *Pseudomonas aeruginosa* ilə mübarizə çərçivəsində xəstəyə mütəmadi olaraq antibakterial terapiya (Ceftriakson, Seftazidim, Amikasin, Gentamisin, Kolistin) və individual bakteriofaqlar təyin edilmişdi.

Diaqnoz qoyulan andan KF simptomlarına təsir edən çoxşahəli terapiyanın tətbiqinə başlanılmışdı. Bu yanaşma gündəlik dərman preparatları (bronxodilatatorlar, pankreatik lipaza, vitamin - elektrolit kompleksi, P.bakteriofaqlar), xüsusi qidalanma (Pediaşur, Proti-far, Fantomalt) və avadanlıqların (nebulayzer, tənəffüs fizioterapiyası üçün cihazlar) istifadəsini nəzərdə tutur. Bunlarla yanaşı, bazis terapiyanın sxeminə dornaza –alfa, 5% hipertonik, sonralar isə 7% hipertonik məhlullar daxil edilmişdir. Xəstə daima pediatr və dar ixtisaslı həkimlərin nəzərində olmuşdur.

2020-ci ilin dekabr ayında uşağda yüksək hərarət 38,5-39°C, zəiflik, iştahsızlıq, baş ağrıları əlamətləri yaranmışdı. Ailə anamnezini nəzərə alaraq (uşağın anası və nənəsində COVID -19 PCR testi müsbət olmuşdur), xəstədə COVID-19 diaqnozu ehtimal edilib.

Müalicə ambular şəraitdə bazis terapiya fonunda başlanılmışdır: azitromisin (per os), genferon lyte (125000V), Zn preparatı. 14 gün çəkən müalicə müddətində yüksək qızdırma enib, lakin subfebril rəqəmlərdə saxlanılıb. Dinamikada xəstənin rutin qan göstəriciləri qiymətləndirilib. Xəstəliyin 14-çü günü COVID -19 ilə bağlı ilk seroloji müayinə aparılıb: 15.12.2020: İgM –25.28 (Neqativ 1>, Pozitiv 1<), İgG –8.73 (Neqativ 1>, Pozitiv 1<); CRP -8.2 mg/L.

Xəstəliyin 51-çi günü COVID -19 ilə bağlı təkrar seroloji müayinənin nəticələri (20.01.2021): İgM –5.17 (Neqativ 1>, Pozitiv 1<) İgG –7.25 (Neqativ 1>, Pozitiv 1<); CRP – 9 mg/L. Klinik olaraq həmin dövrdə uşaqda subfebril temperatur (37.1°C - 37.5°C), bəlgəmli öskürək, iştahsızlıq qeyd edilmişdi.

Son müayinədən 1 ay sonra COVID-19 ilə bağlı seroloji göstəricilərdə “kəskin dövrün” markeri sayılan İgM yenə də “pozitiv” təyin edilmişdi: 26.02.2021: İgM –2.5 (Neqativ 1>, Pozitiv 1<) İgG –3.56 (Neqativ 1>, Pozitiv 1<); CRP -3.8 mg/L. Xəstənin ümumi vəziyyətində müsbət dinamika olmadığından (xəstədə subfebrilitet, zəiflik, iştahanın pozulması, çəkinin azalması, dərinin avazıması və “mər-mərvari” çalar alması), xəstə stasionara yerləşdirildi.

Daxil olarkən vəziyyəti əsas xəstəliyinə görə orta ağırdır. Çəkisi 20 kq (SDS: 11.93, Persentil:>99.98), Boy 119 sm (SDS: 31.7, Persentil:>99.98), BCİ 14.12kq/m² (SDS: -0.8, Persentil:>21.19).

Xəstə süstdür, temperaturu 38.7°C, az hərəkətlidir, iştahası pozulub. Dəri və görünən selikli qişaları avazımıdır, “mər-mərvari” çalarlıdır. Dərialtı piy toxuması zəif inkişaq edib. Sümük-əzələ sistemi trəfindən gözə carpan patoloji dəyişiklik yoxdur. Periferik limfa düyünləri: cənə altı limfa vəzləri xirdadır (fındıq ölçüsündə), hərəkətlidir, ağrısızdır. Tənəffüsü sərbəstdir, TS – 22/dəq, SaO₂ - 94 %, öskürəyi bəlgəmlidir, spastikdir. Ağciyərlərin üzərində perkutor səsin kütləşməsi, auskultasiya zamanı tək-tək keçici yaş xırıltılar eşidilir. Nəbzi -105/dəq., zəif dolğunluqdadır. Ürək tonları karlaşıb, patoloji küylər eşidilmir. Əsnəyi hiperemiyalıdır, badamcıqlar adi ölçüdədir. Ağız boşluğunda bir dişdə karies əlamətləri qeyd edilir. Qarnı yumşaqdır, qara-

ciyər və dalaq əllənmir, nəcis ifrazı gündə 1-2dəfə, steatoreya qeyd edilmir. Sidik ifrazı sərbəstdir, ağrısızdır. Meningeal əlamətlər müşahidə olunmur.

Qanın ümumi analizində : WBC-15.0x 10⁹/L, RBC-4.5x10¹²/L, HGB-96q/L, HCT-34%, PLT-298x10⁹/L, NEUT%-65%, LYM %- 30%.

Sidiyin ümumi analizi patologiyasızdır.

Biokimyəvi analizlər: AST-32.6 U/L, ALT- 59.5 U/L, GGT-16.4 U/L, CRZ -3 mq/l

Xarici tənəffüs göstəriciləri norma daxilində olublar: FVC-88%, FEV1-72%, PEF-76%

Ağciyərlərin rentqen müayinəsində: hər iki payda bronx-ağciyər şəklin güclənməsi və infiltrativ kölgəliklər qeyd edilir.

Bəlgəmin bakterioloji müayinəsi: St.aureus və Pseudomonas aeruginosa infeksiyalarının birlikdə inkişafı aşkarlandı.

Qarın boşluğun USM-də patoloji dəyişikliklər qeyd alınmadı.

Anamnestik, klinik və laborator müayinələrin göstəricilərinə əsaslanaraq uşaqda COVID-19 xəstəliyinin uzun sürən gedişi (SARS-CoV2 infeksiyasının persistensiyası) nəticəsində əsas xəstəliyin ağırlaşması haqqında danışmaq olar. COVID-19 xəstəliyin hazırkı vaxta məlum olan patogenetik immun mexanizmlərini nəzərə alaraq xəstənin terapiyası korreksiya edilib. İmmunomodulyasiya məqsədi ilə müalicəyə intravenoz immuniqlobulin (Oktaqam 20%) əlavə olunub. Qısa bir zamanda xəstənin vəziyyətində müsbət dinamika alınıb (iştahanın artması, hərərətin enməsi, əhvalın yaxşılaşması, öskürəyin azalması) və xəstə klinik yaxşılaşma ilə evə yazılıb.

Beləliklə, aydındır ki, KF fonunda gedən COVID-19 daha ağır gediş, intoksikasiya əlamətlərinin daha aşkar formada təzahür etməsi, kəskin fazaya xas olan seroloji göstəricilərin yüksək rəqəmlərdə uzun müddətli persistensiyası və əsas xəstəliyin (KF) simptomlarının qabarması ilə səciyyələndir. Hazırkı dövrdə aydın olur ki, pandemiyanın ilk aylarında alınmış mülayim statistika bir il sonrakı məlumatlara əsasən artıq çox da ürəkaçan sayıla bilməz. Bunu nəzərə alaraq, belə xəstələrdə ağır fəsadlaşmaların qarşısını almaq məqsədilə profilaktik tədbirlərin daha ciddi aparılmasına ehtiyac duyulur.

ƏDƏBİYYAT:

1. Guan W., Ni Z., Hu Yu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Гембицкая, Т. А. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии / Т. А. Гембицкая, А. А. Черменский, Е. П. Бойцова // Рос. журнал «Врач». — 2012. — № 2. — С. 5.
3. Всемирная организация здравоохранения. Заболевание, вызванное коронавирусом (COVID-19): Часто задаваемые вопросы. Доступно на: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses> [Дата обращения: 02.01.21].
4. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Пухальская Д.Д. Особенности воспалительного процесса у больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2006; (Прил.): 81–83.
5. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 29 (2): 21–29. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.
6. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652.
7. ECFS. 2017 Patient Registry Annual Data Report. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content/images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFS-PR_Report2017_v1.3.pdf [Accessed: June 2, 2020].
8. Cosgriff R., Ahern S., Bell S.C. et al. A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (3): 355–358. DOI:10.1016/j.jcf.2020.04.012.
9. Colombo C., Burgel P.R., Gartner S. et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): e35–36. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30177-6.
- ECFS. COVID-CF project in Europe. Available at: <https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe> [Accessed: June 2, 2020].
10. ECFS Patient Registry (ECFS-PR; www.ecfs.eu/ecfspr). 8 March 2021, 10p.

РЕЗЮМЕ

COVID-19 у больных муковисцидозом

Гурбанова Э.В.

Детская клиническая больница № 6, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: COVID-19, кистозный фиброз, муковисцидоз, дети.

Статья посвящена особенностям COVID-19 у больных с муковисцидозом (кистозным фиброзом) - одной из наиболее важных патологий в структуре наследственных заболеваний. Приведены накопленные в период пандемии эпидемиологические, статистические данные, изложены схожие патогенетические механизмы COVID-19 и муковисцидоза, особенности течения зарегистрированных по миру случаев COVID-19 у больных с муковисцидозом. Описаны собственные наблюдения (клинический случай).

SUMMARY

COVID-19 in patients with cystic fibrosis

Gurbanova E.V.

Children's Clinical Hospital No. 6, Baku, Azerbaijan

Key words: *COVID-19, cystic fibrosis, mucoviscidosis, children.*

The article is devoted to the features of COVID-19 in patients with cystic fibrosis (cystic fibrosis), one of the most important pathologies in the structure of hereditary diseases. The epidemiological and statistical data accumulated during the pandemic are presented, similar pathogenetic mechanisms of COVID-19 and cystic fibrosis, the peculiarities of the course of COVID-19 cases registered around the world in patients with cystic fibrosis are described. Own observations (clinical case) are presented.

Qurbanova Elnara Vaqif qızı

6 saylı Uşaq Klinik xəstəxanası

E-mail: doctor.az@hotmail.com

Redaksiyaya daxil olub:07.05.2021

Çapa tövsiyə olunub:10.05.2021

Rəyçi: dos., t.ü.f.d. Məmmədova F.M.