

თინათინ კუტუბიძე, ეკა ნახუცრიშვილი, ნინელი ჩხაიძე
**აუტოიმუნური ნეიტროპენია და იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი: COVID-19-ის
 მოგვიანებითი გამოვლინება?**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, გ. ჯვანიას სახელობის პედიატრიის
 აკადემიური კლინიკა

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.08.13>

TINATIN KUTUBIDZE, EKA NAKHUTSRISHVILI, NINELI CHKHAIDZE
AUTOIMMUNE NEUTROPENIA AND JIA: LATE OUTCOME OF COVID-19?

Tbilisi State Medical University, G. Zhvania Pediatrics Academic Clinic

SUMMARY

Herein we are presenting unusual case of severe neutropenia and JIA in a child. To our understanding, in this particular case, maternal Covid-19 caused an unusual presentation of neutropenia and JIA, with very high ANF. The role of neutrophils in pediatric rheumatology is an understudied field but is receiving increasing attention. Although clearly implicated in JIA, the specific contribution of neutrophils to pathogenesis and the use of neutrophil activity as biomarkers require further study.

Keywords: Covid-19, neutropenia, JIA

ნეიტროფილები ყველაზე მრავალრიცხოვანი თანდაყოლილი იმუნური ეფექტორებია სისხლის მიმოქცევაში და აქვთ საკვანძო როლი, როგორც მასპინძლის დაცვაში, ასევე აუტოანთებით პროცესში. ნეიტროფილები შთანთქავენ ნაწილაკებს ფაგოციტოზის გზით და კლავენ მიკრობებს უანგვითი და არაუანგვითი მექანიზმების ზემოქმედებით [1].

ნეიტროპენია პედიატრებისთვის გამოწვევაა. ნეიტროფილების აბსოლუტური რაოდენობა (ANC) არის გამოთვლილი პარამეტრი, რომელიც ეფუძნება სისხლის თეთრი უჯრედების მთლიან რაოდენობას, ნეიტროფილების პროცენტულ რაოდენობას და ჩხირბირთვიანი უჯრედების პროცენტულ რაოდენობას პაციენტის სისხლის ნიმუშში, მოცემულ დროს [2]. იზოლირებული ნეიტროპენიის მიზეზები შეიძლება კლასიფიცირდეს მექანიზმის ან ეტიოლოგიური აგენტის მიხედვით.

ნეიტროპენია შესაძლოა გამოწვეული იყოს ოთხი ძირითადი მექანიზმით: შემცირებული წარმოქმნა, არაეფექტური გრანულოპოეზი, მოციკულირე პოლიმორფონუკლეარული უჯრედების (PMNs) გადასვლა სისხლძარღვთა ენდოთელიუმში ან ქსოვილის სივრცეში და გაძლიერებული პერიფერიული დესტრუქცია.

იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი (JIA) არის ქრონიკული იდიოპათიური ანთებითი დაავადება, რომელიც ძირითადად აზიანებს სახსრებს. JIA-ს პათოგენეზი და ეტიოლოგია გაურკვეველია, თუმცა როგორც აუტოიმუნური დარღვევების უმეტეს შემთხვევაში, ითვლება, რომ გენეტიკურ ფაქტორს, იმუნურ მექანიზმებსა და გარემო ზემოქმედებას შორის ურთიერთქმედება მნიშვნელოვანია. JIA-სადმი გენეტიკური მიდრეკილების უმეტესი ნაწილი განისაზღვრება ძირითადი ჰისტოშეთავსების კომპლექსით (MHC). მიუხედავად იმისა, რომ ზოგიერთი გენეტიკური კომპონენტი აშკარაა JIA-ს ყველა კლინიკური ფორმის დროს, გარემოს ფაქტორი, როგორც ჩანს, უფრო ძლიერია კონკრეტული ვარიანტისას [3]. პოტენციური გარე ზემოქმედება, რამაც შეიძლება გააუმჯობესოს ან გააუარესოს დაავადება, მოიცავს ინფექციას, ანტიბიოტიკების გამოყენებას, ძუძუთი კვებას, დედის მწვევლობას და D ვიტამინის/მზის ზემოქმედებას [4].

სისტემური მიმდინარეობის იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის კლასიკური გამოვლინებისას (sJIA) ლეიკოციტების (WBC) რაოდენობა თითქმის ყოველთვის მომატებულია და 20,000-დან 30,000/მმ³ დიაპაზონში მერყეობს, დადებითი ანტინუკლეარული ანტისხეულები (ANA) და რევმატოიდული ფაქტორი (RF) იშვიათია sJIA-ის დროს, თუმცა ბოლო კვლევამ აჩვენა, რომ პაციენტებს სისტემური JIA-ით აღენიშნებათ ANA და რევმატოიდული ფაქტორის ტიტრის ზრდა დროთა განმავლობაში [5].

წარმოგვიდგინა 13 თვის პაციენტის კლინიკურ შემთხვევას მძიმე ნეიტროპენიით, ანემიით და ართრიტით. გოგონა ოჯახში მეორე შვილია, დაბადებულია დროული, სხეულის მასით 3300 გრ.

დედის ორსულობა მიმდინარეობდა პირველი ტრიმესტრის მძიმე გესტოზით (NVP), SARS-CoV-2 ინფექცია დადასტურდა გესტაციის 12 კვირაზე, ჰიპერკოაგულაციის გათვალისწინებით საჭირო გახდა ანტიკოაგულაციური თერაპიის მოკლევადიანი გამოყენება.

პაციენტს ვაქცინაციიდან 6 თვის ასაკში (10/2021) განუვითარდა მალალი სიცხე, რომელიც გაგრძელდა 1 თვე, მოგვიანებით ლაბორატორიულად დათქმირდა ზომიერი ანემია, აგრანულოციტოზი. ბავშვი ჰოსპიტალიზირებული იყო 2021 წლის დეკემბერში ჰემატოლოგიურ განყოფილებაში ანემიის გამო (Hb 6.8 მგ/დლ). ჩატარდა მრავალი კვლევა, მათ შორის ძვლის ტვინის ასპირატის შესწავლა, რომელიც არ აჩვენებდა რაიმე პათოლოგიას. მკურნალობა მოიცავდა ანტიბიოტიკოთერაპიას - ცეფტრიაქსონს ინტრავენურად და ნეიტროპენიის პროტოკოლის მიხედვით, ცეფექსიმი პერორალურად დაინიშნა შემდეგი 4 თვის განმავლობაში.

2022 წლის მარტიდან პაციენტს აღენიშნა ორივე მუხლის, ხანმოკლე პერიოდის შემდეგ კი ორივე კოჭ-წვივის სახსრის ტკივილი და შეშუპება. ჩატარებულმა ლაბორატორიულმა კვლევებმა გამორიცხა იმუნოდეფიციტი. პერიფერიული სისხლის ანალიზით კვლავ დათქმირდა მძიმე ანემია და აგრანულოციტოზი, Hb-7.0 მგ/დლ, ANC-0.42, რკინა-2.47 მკმ/ლ, CRP76 მგ/ლ, ESR 70მმ/სთ. დაწყებული იქნა ინტრავენური ანტიბიოტიკოთერაპია (პიპერაცილინ/ტაზობაქტამი), ჩატარდა ჰემოტრანსფუზია. ბოლო ჰოსპიტალიზაციის დროს ისევ დათქმირდა ცხელების ეპიზოდი, მკვეთრად გამოხატული სისუსტე, შეშუპება, ტკივილი, მოძრაობის შეზღუდვა ორივე მუხლის, ორივე კოჭ-წვივის, მარჯვენა მენჯ-ბარძაყის, იდაყვის, მაჯის, მარჯვენა ხელზე მესამე თითის PIP სახსარებში. დათქმირდა მასის დეფიციტი < - 2SD.

ჩატარდა ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული კვლევები - WBC- 5.5 10^6 , Er- 4.0- 10^{12} /ლ, HGB - 9.2 გ/ლ (ჰემოტრანსფუზიის შემდეგ), HCT 29.5, MCV 60.0, MCH-18.8; MCHC-32,2; ჩხირბირთვიანი ნეიტროფილები - 2, სეგმენტბირთვიანი ნეიტროფილები - 15% (ANC-0.93); ESR 40 მმ/სთ, CRP - 43,9 გ/დლ. ანტინუკლეარული ფაქტორი 1:2560, ჰომოგენური ტიპის ფლუორესცენცია მალალ ტიტრში. მდგომარეობა შეფასებული იყო, როგორც sJIA და დაინიშნა გლუკოკორტიკოსტეროიდული თერაპია მალალი დოზებით ი.ვ. ართრიტის ინტენსივობა დინამიკაში შემცირდა, ანთების მარკერები - გაუმჯობესდა, ცხელება აღარ დათქმირებულა. პაციენტი ამჟამად 1 წლის და 5 თვისაა, იღებს 7,5 მგ პრედნიზოლონს დღეში, ANF 1:640, დაავადების გამწვავება არ ფიქსირდება.

ამ პაციენტთან დაკავშირებით არის ორი ძალიან მნიშვნელოვანი კითხვა: გრძელდება თუ არა ნეიტროპენია 5 თვეზე მეტი ხნის განმავლობაში JIA-ს დაწყებიდან და შეიძლება თუ არა დედის SARS-CoV-2 ინფექციამ გამოიწვიოს თანდაყოლილი იმუნური დისრეგულაცია და შედეგად JIA და ნეიტროპენიის უჩვეულო პრეზენტაცია.

COVID-19-ით დაავადებულ პაციენტებში აუტომუნურობასთან დაკავშირებული გამოვლინებების კლინიკური სპექტრი მერყეობს ორგანოს სპეციფიკურიდან სისტემურ დარღვევებამდე. ყველაზე გავრცელებული ახლად დაწყებული რევმატული აუტომუნური დაავადებები SARS-CoV-2 ინფექციის დროს ან მის შემდეგ არის ვასკულიტი და ართრიტი [6].

როგორც ჩანს, ყველა ასაკის ბავშვი მგრძობიარეა SARS-CoV-2-ით ინფექციის მიმართ, ჯერჯერობით ბავშვებში COVID-19 შემთხვევების უმრავლესობა მსუბუქია. COVID-19-ით დაავადებული ბავშვების ჰოსპიტალიზაცია მცირეა და მოზრდილებთან შედარებით მათ ნაკლებად აღენიშნებათ ცხელება, ხველა ან ქოშინი. ჰოსპიტალიზაციის სიხშირე ყველაზე მალალია 1 წლამდე ასაკის ბავშვებში და მათ შორის, რომლებსაც აქვთ ქრონიკული დაავადებები (ფილტვის ქრონიკული დაავადება, მათ შორის ასთმა, გულ-სისხლძარღვთა დაავადება, იმუნოსუპრესია) [7].

ახლად დაწყებული რევმატული დაავადებები ახალი გამოწვევაა რევმატოლოგებისთვის და ამის შესახებ მონაცემები მწირია. ჩვენი შეხედულებით, ამ კონკრეტულ შემთხვევაში, დედის Covid-19-მა გამოიწვია ნეიტროპენიის და JIA უჩვეულო პრეზენტაცია, ძალიან მალალი ANF-ით. ნეიტროფილების როლი პედიატრიულ რევმატოლოგიაში არ არის შესწავლილი სფერო, მაგრამ იპყრობს მზარდ ყურადღებას. მიუხედავად იმისა, რომ ამჟამად არის ჩართული JIA-ში, ნეიტროფილების სპეციფიკური წვლილი პათოგენეზში და ნეიტროფილების აქტივობის გამოყენება ბიომარკერებად საჭიროებს შემდგომ შესწავლას. ამ მნიშვნელოვანი საკითხების გარკვევა გავლენას მოახდენს პედიატრიული რევმატოლოგიური მდგომარეობის დიაგნოსტიკასა და მკურნალობაზე.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Nauseef WM, Borregaard N. Neutrophils at work. Nat Immunol. (2014) 15:602–11. 10.1038/ni.2921
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073. PMID: 21258094.
3. Ellis JA, Munro JE, Ponsonby AL. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2010; 49:411.
4. Hinks A, Marion MC, Cobb J, et al. Brief Report: The Genetic Profile of Rheumatoid Factor-Positive Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Resembles That of Adult Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 2018; 70:957.
5. Hügler B, Hinze C, Lainka E, Fischer N, Haas J-P. Development of positive antinuclear antibodies and rheumatoid factor in systemic juvenile idiopathic arthritis points toward an autoimmune phenotype later in the disease course. Pediatr Rheumatol Online J. (2014) 12:28. 10.1186/1546-0096-12-28
6. Abraham Edgar Gracia-Ramos Cells 2021, 10, 3592. <https://doi.org/10.3390/cells10123592>New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis
7. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. AU Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S SO Pediatrics. 2020;145(6) Epub 2020 Mar 16.

ТИНАТИН КУТУБИДЗЕ, ЭКА НАХУЦРИШВИЛИ, НИНЕЛИ ЧХАИДЗЕ
АУТОИММУННАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ И ЮИА: ПОЗДНИЙ ИСХОД COVID-19?

Тбилисский Государственный Медицинский Университет,
 Академическая клиника Педиатрии им. Г.Жвания

РЕЗЮМЕ

Мы представляем необычный случай тяжелой нейтропении и ЮИА у ребенка. На наш взгляд, в данном конкретном случае материнский Covid-19 вызвал необычное проявление нейтропении и ЮИА с очень высоким ANF. Роль нейтрофилов в детской ревматологии является недостаточно изученной областью, но получает все большее внимание. Хотя специфический вклад нейтрофилов в патогенез и использование активности нейтрофилов в качестве биомаркеров явно вовлечены в ЮИА, требуется дальнейшее изучение. Выяснение этих важных вопросов будет иметь значение для диагностики и лечения детских ревматологических заболеваний.

თინათინ კუტუბიძე, ეკა ნახუცრიშვილი, ნინელი ჩხაიძე
**აუტოიმუნური ნეიტროპენია და იუვენილური იდიოპათიური ართრიტი:
 COVID -19 მოგვიანებითი გამოვლინება?**

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, გ. ჟვანიას სახელობის პედიატრიის
 აკადემიური კლინიკა

რეზიუმე

წარმოგიდგინებთ ბავშვებში მძიმე ნეიტროპენიისა და იუვენილური იდიოპათიური ართრიტის უჩვეულო შემთხვევას. ამ კონკრეტულ შემთხვევაში, დედის COVID -19-მა გამოიწვია ნეიტროპენია და JIA უჩვეულო პრეზენტაცია, ძალიან მაღალი ANF. ნეიტროფილების როლი პედიატრიულ რევმატოლოგიაში მეტ ყურადღებას იქცევს. მიუხედავად იმისა, რომ აშკარად ნანახია JIA პათოგენეზში ნეიტროფილების სპეციფიკური წვლილი, მათი მოქმედების გამოყენება, როგორც ბიომარკერებისა, საჭიროებს შემდგომ შესწავლას.

