

УДК: 616. 322–002. 2: 616. 72–002. 77: 576. 8. 097. 3

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА, С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, АНТИСТРЕПТОЛИЗИНА-О У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

Г. С. Мальцева, М. А. Уханова, Е. В. Тырнова

CLINICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINATION OF RHEUMATOID FACTOR, C-REACTIVE PROTEIN, ANTI-STREPTOLYZIN-O IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS

G. S. Maltseva, M. A. Ukhanova, E. V. Tyrnova

ФГУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Росмедтехнологий (Директор – Засл. врач РФ, проф. Ю. К. Янов)

В СПб НИИ ЛОР было обследовано 5478 пациентов с хроническим тонзиллитом за период с 2005 по 2010 годы. В статье проанализирована частота повышения данных факторов в зависимости от пола и возраста, а также варианты сочетания различных значений АСЛ-О, РФ и СРБ у больных хроническим тонзиллитом. Проведенные исследования показали, что выявление повышенного уровня СРБ, ревматоидного фактора, АСЛ-О у пациентов с хроническим тонзиллитом играет важную роль в своевременном определении риска развития осложнений со стороны внутренних органов и систем, дает возможность назначить консультацию ревматолога на доклинической стадии развития патологического процесса, а значит, и своевременно назначить лечение на ранней стадии заболевания. С помощью данных показателей можно оценить динамику заболевания после курсов консервативной терапии, определить показания для своевременного удаления небных миндалин, предотвратить возможные осложнения и снизить вероятность инвалидизации пациентов.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор (РФ), антистрептолизин-О (АСЛ-О).

Библиография: 8 источников.

In St. Petersburg Institute of ENT were examined 5478 patients with chronic tonsillitis during the period from 2005 to 2010. The article analyzes changes increasing frequency of these factors, depending on age and sex, as well as options to combine different values of the ASL-O, RF and CRP in patients with chronic tonsillitis. Studies have shown that the detection of elevated levels of CRP, rheumatoid factor, ASL-O in patients with chronic tonsillitis has played an important role in the timely identification of risk for complications from the internal organs and systems, provides an opportunity to appoint a consulting rheumatologist at the preclinical stage of development of the pathological process, and appropriate treatment at an early stage of the disease. With these parameters we can estimate the dynamics of the disease after a course of conservative therapy, to determine the indications for the timely tonsillectomy, to prevent possible complications and reduce the likelihood of patient's disability.

Key words: chronic tonsillitis, C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF), anti-streptolysin-O (ASL-O).

Bibliography: 8 sources.

В настоящее время инфекции, вызываемые стрептококком группы А и их различные осложнения являются важной медицинской и социальной проблемой. Гемолитический стрептококк серологической группы А (*S. pyogenes*), имеет доминирующее значение в патогенезе хронического тонзиллита. Многообразие клинических проявлений стрептококковой инфекции, трудности постановки клинического диагноза диктуют необходимость широкого использования средств лабораторной диагностики, в частности иммунологических методов.

Ревматоидный фактор (РФ) – общий термин, обозначающий аутоантитела к антигенным компонентам Fc (кристаллизуемого) фрагмента IgG. РФ может принадлежать к любо-



му из подтипов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE). Лабораторными методами определяются обычно РФ IgM и IgG.

Повышенные концентрации РФ обнаруживаются при ряде аутоиммунных и соматических заболеваний. Первые буквы названий заболеваний, наиболее часто связанных с продукцией РФ, составляют аббревиатуру CHRONIC: CH – chronic disease, хронические заболевания, особенно болезни печени и легких; R – Rheumatoid arthritis, ревматоидный артрит (80–85% больных); O – Others, другие ревматические болезни: (системная красная волчанка – 15–35%, склеродермия – 20–30%, смешанные заболевания соединительной ткани – 50–60%, синдром Шегрена – 75–95%, полимиозит – 5–10%, саркоидоз – 15%); N – Neoplasm's, новообразования, особенно после проведения лучевой или химиотерапии; I – Infections, инфекции, например, СПИД, мононуклеоз, паразитарные болезни, хронические вирусные инфекции, хронические бактериальные инфекции (туберкулез, подострый бактериальный эндокардит и пр.); C – Cryoglobulinemia, криоглобулинемия (40–100% больных)[4].

В ревматологической практике определение РФ является одним из наиболее часто выполняемых исследований у больных с симптомами заболеваний суставов. РФ присутствует у 80% пациентов с клинически и радиологически доказанным ревматоидным артритом (РА). Его обнаружение является одним из критериев правильности диагностики этого заболевания. Одной из причин неблагоприятного прогноза при РА является длительный период времени между началом болезни и поступлением пациента под наблюдение ревматолога, который может, уточнив диагноз, назначить адекватную терапию. Учитывая высокую частоту РА (как и других заболеваний опорно – двигательного аппарата) в популяции, очевидно, что одним из важных путей улучшения прогноза у пациентов РА является активное выявление этого заболевания на раннем этапе.

Следует принимать во внимание, что быстрое прогрессирование поражения суставов более вероятно у больных, имеющих высокие титры ревматоидного фактора (РФ), увеличение показателей СОЭ и С – реактивного белка. Однако, поскольку эти показатели на очень ранней стадии болезни часто находятся в пределах нормы, отрицательные результаты лабораторных тестов не исключают диагноз РА, равно как и необходимость направления пациентов на консультацию к ревматологу.

С-реактивный белок. Среди широкого спектра биологических и иммунологических маркеров, используемых в клинической практике для оценки активности воспаления, особое значение придают С-реактивному белку (СРБ). Он появляется в начальной фазе заболевания при патологических состояниях, сопровождающихся воспалением и некрозом тканей. С переходом заболевания в хроническую форму СРБ снижается до нормальных величин и снова появляется при обострении процесса. СРБ синтезируется в печени как положительный реактант острой фазы воспаления и является ключевым компонентом врожденного иммунитета, после его инициации включается воспалительный процесс. В настоящее время уточнены механизмы действия СРБ:

- данный фактор повышает синтез молекул адгезии (ICAM, VCAM, E-selectin, хемокин MCP-1),
- активирует дифференцировку моноцитов в макрофаги,
- индуцирует секрецию моноцитарного тканевого фактора и выход провоспалительных цитокинов из моноцитов,
- снижает циркуляцию предшественников эндотелиальных клеток,
- блокирует образование NO и нарушает вазореактивность эндотелия,
- повышает синтез активных форм кислорода [2].

Тест СРБ является высоко чувствительным: концентрация СРБ нарастает в сыворотке крови при развитии острофазного ответа в течение первых 4 часов от момента тканевого повреждения и достигает максимума через 24–72 часа заболевания. При эффективном лечении уровень СРБ так же быстро снижается. В отличие от СОЭ, концентрация СРБ отражает содержание конкретного белка «острой фазы», что более специфично. Его концентрация возрастает и снижается быстрее (на 50% за 24 часа), чем СОЭ, для которой характерны дли-

тельно сохраняющиеся высокие показатели (снижается на 50% за 1 неделю) после стихания воспаления [4]. В норме этот показатель обычно ниже 6 мг/л.

Уровень СРБ отражает интенсивность воспалительного процесса при ревматизме, острых бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекциях, хронических воспалительных заболеваниях, осложнениях в хирургии и др. Количественный мониторинг СРБ при инфекционной патологии имеет дифференциально-диагностическое значение [7]. При вирусных инфекциях уровень СРБ повышается умеренно, не более чем в 10 раз, более выраженное нарастание СРБ свидетельствует о бактериальной, гнойно-септической инфекции. Измерение уровней СРБ использовано также для оценки эффективности проводимого лечения, т. к. определение СРБ является предпочтительным по сравнению с СОЭ, изменения которой могут служить косвенным признаком текущего воспалительного или иного патологического процесса [5].

Антистрептолизин О. Основное значение в этиологической диагностике хронического тонзиллита имеет определение антистрептолизина О (АСЛ-О). Главными входными воротами для стрептококка группы А и его основной локализацией в организме являются верхние дыхательные пути [8]. Стрептококковый фаринготонзиллит наиболее часто встречается среди всех бактериальных инфекций глотки. В большинстве случаев стрептококковая инфекция глотки – это самоограничивающаяся инфекция, тем не менее, она может прогрессировать и вызывать абсцессы в ткани миндалин, перитонзиллярных и ретрофарингеальных тканях, шейный лимфаденит, синусит, средний отит, мастоидит и даже менингит. Большой процент фарингеальных инфекций, подтвержденных значительным повышением титра антистрептококковых антител, характеризуется весьма умеренной клинической симптоматикой или даже бессимптомным течением. Тем не менее, они ассоциируются с риском поздних осложнений и могут быть активным источником распространения вирулентного стрептококка [6]. *Streptococcus pyogenes* группы А по Лансфилд (стрептококк группы А) уникален по своей способности вызывать поздние негнойные осложнения, например, гломерулонефрит, который может развиваться после инфицирования как глотки, так и кожи нефротропными штаммами, и ревматизм, который осложняет только инфекции глотки. Для точной диагностики ревматизма и постстрептококкового гломерулонефрита необходимо доказательство предшествующего инфицирования стрептококком группы А, что лучше всего достигается применением серологических методов [8].

Истинные инфекции, вызванные стрептококком группы А, всегда вызывают специфический иммунный ответ – значительное повышение титра антител по крайней мере к одному из внеклеточных стрептококковых антигенов – стрептолизину-О, дезоксирибонуклеазе В, гиалуронидазе или никотинамид-аденин-динуклеотидазе. Наиболее чувствительным тестом является определение АСЛ-О, т. к. возрастание титра обычно начинается вскоре после возникновения инфекции и достигает максимальных величин уже через 3–5 недель после начала заболевания, скорость снижения титра АСЛ-О также наиболее высокая среди других антистрептококковых антител.

Повышение содержания АСЛ-О свидетельствует о перенесенной стрептококковой инфекции и обнаруживается при хроническом тонзиллите, ангине, гломерулонефрите, скарлатине. Содержание АСЛ-О в крови увеличивается на 7–14 день после инфицирования и снижается при выздоровлении. Устойчивое и длительное повышение АСЛ-О может быть прогностическим признаком развития ревматизма. Тест используется для дифференциальной диагностики ревматизма и ревматоидного артрита.

При ревматоидном артрите повышение титра АСЛ-О менее значительно, чем при ревматизме. Титр АСЛ-О увеличивается у 80% пациентов с ревматической лихорадкой.

Цель исследования. Определить частоту и клиническое значение повышения показателей АСЛ-О, РФ, СРБ и их прогностическое значение в плане развития осложнений хронического тонзиллита и выбора тактики лечения.

Пациенты и методы. В СПб НИИ ЛОР было обследовано 5478 пациентов с хроническим тонзиллитом за период с 2005 по 2010 годы. Лабораторное экспресс обследование вклю-



чало тесты иммунодиагностики, выявляющие дискретные антигены, являющиеся маркерами тяжести воспалительных процессов и стрептококковой инфекции бета-гемолитическим стрептококком, позволяющие проводить серологические исследования в минимальном объеме, необходимым для постановки клинического диагноза.

Материалом для исследования служила свежая чистая сыворотка капиллярной или венозной крови. Методы исследования: слайд-тесты для качественного и количественного экспресс определения содержания С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антистрептолизина-О (АСЛ-О) в сыворотке крови методом латексной иммуноагглютинации. Принцип метода основан на опосредованном взаимодействии антигена исследуемой пробы со специфическими антителами против этого антигена, иммобилизованными на поверхности латексных частиц (латекс-агглютинация).

Специфичность: используемые в наборах антитела к СРБ, РФ и антиген против стрептолизина-О высоко специфичны по отношению к СРБ, РФ и АСЛ-О человека, соответственно, и не дают перекрестных реакций с другими белками сыворотки в условиях тестирования.

Чувствительность: тесты дают положительные реакции с неразбавленной сывороткой при содержании СРБ 6 мг/л и выше, РФ 8 МЕ/мл и выше, АСЛ-О 200 МЕ/мл и выше в соответствии со стандартами ВОЗ.

Латексные экспресс-тесты являются скрининговыми микрометодами и позволяют получить результат в течение 40–50 минут, что весьма удобно в условиях амбулаторно-поликлинического приема.

Результаты исследований

За последние 5 лет в СПб НИИ ЛОР было обследовано 5478 человек с хроническим тонзиллитом, из которых 3469 (63,3%) женщины и 2009 (36,7%) мужчины. Чаще всего обращались пациенты в возрастной группе 21–30 лет (до 15,7%).

Анализируя изменения частоты повышения РФ, была выявлена следующая закономерность: повышение РФ у женщин составляло 5,1% от общего числа обследованных, у мужчин 3,32%. Как известно, женщины в 3 раза чаще болевают РА, чем мужчины, что подтверждает диагностическую значимость повышения РФ в плане своевременного выявления осложненных ревматического характера. В возрастной группе до 15 лет РФ повышается в 1,96% случаев (рис. 1), что соответствует статистическим данным обнаружения РФ у здоровых людей.

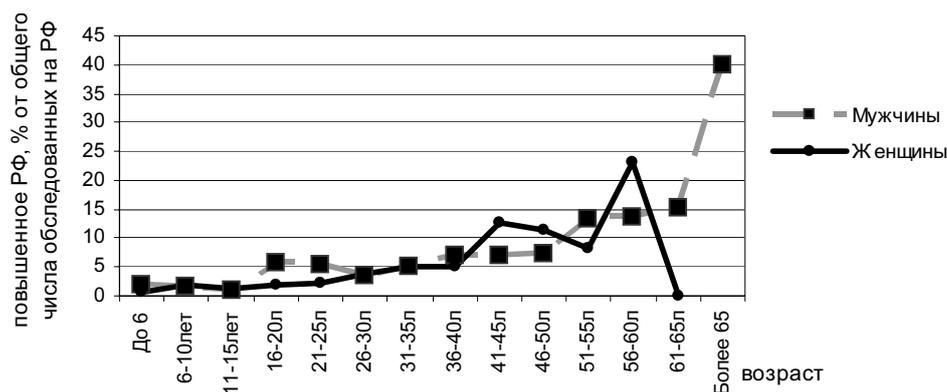


Рис. 1. Гендерные и возрастные отличия в динамике показателя РФ у обследованных больных (% повышения показателя по возрастным группам).

У пациентов в возрасте 56–65 лет картина меняется: РФ повышается до 23,08% случаев у мужчин и до 40% случаев у женщин. Самые высокие значения РФ встречались в группе 21–25 лет как у женщин (max 230 МЕ/мл), так и у мужчин (max 72 МЕ/мл). РФ с активностью выше 20 МЕ/мл встречался у женщин чаще, чем у мужчин, практически во всех возрастных группах.

Таким образом, у женщин РФ встречается чаще, чем у мужчин, что можно объяснить более высокой частотой заболеваемости женщин РА. То, что эта разница наиболее высока в группах от 16 до 40 лет, т. е. в периоде, предшествующем возрастному пику заболеваемости у женщин, тоже подтверждает данное предположение [4].

Повышение РФ играет важную роль в своевременной диагностике ревматических осложнений, повышение данного показателя происходит еще на доклинической стадии заболевания, когда при своевременной консультации у ревматолога и соответствующем лечении как у отоларинголога, так и ревматолога, возможно предотвратить развитие клинической стадии ревматоидного артрита и последующей инвалидизации. В Финляндии и Исландии были осуществлены национальные программы по массовому обследованию здоровых людей на наличие у них РФ. На большом числе наблюдений было доказано, что через 5 лет у людей с выявленным РФ в 19–40% в одном исследовании и до 71% в другом развился РА. Был сделан вывод о первичной роли РФ в патогенезе РА и его серьезной значимости для ранней диагностики этого заболевания. Прогностическая значимость раннего выявления РФ для последующего развития РА подтверждается и другими авторами [4].

В результате анализа колебаний частоты повышения СРБ выявлены следующие закономерности: первый пик повышения уровня СРБ (30–40% от общего числа обследованных в данной группе) определяется у детей младше 6 лет, что определяется высокой заболеваемостью острыми респираторными заболеваниями у детей данного возраста (рис. 2).

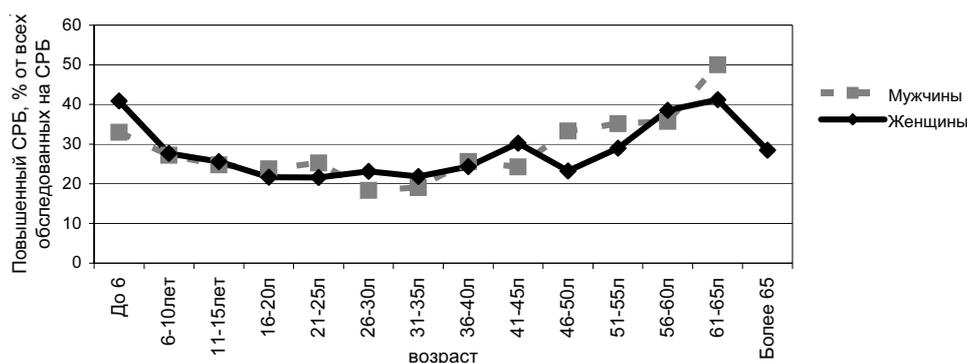


Рис. 2. Гендерные и возрастные отличия в динамика показателя СРБ у обследованных больных (% повышения показателя по возрастным группам).

В возрастном периоде от 6 до 40 лет колебания частоты повышения СРБ незначительные и соответствуют 21–27%. Заметное повышение частоты обнаружения повышения СРБ определяется у мужчин старше 40 лет и женщин старше 46 лет. Что подтверждает роль СРБ в диагностике атеросклеротических поражений сосудов, которые у мужчин выявляется чаще и более в раннем возрасте, по сравнению с женщинами. Согласно многочисленным проспективным исследованиям, повышение hsСРБ указывает на начальные стадии развития эндотелиальной дисфункции и позволяет оценить риск острых инфарктов миокарда и инсультов в последующие 5–7 лет [2].

Динамическое наблюдение показывает, что при уменьшении тяжести воспаления концентрация СРБ быстро снижается до нормы. Целесообразно использование этого показателя, во-первых, для оценки тяжести воспалительных процессов (диапазон измеряемых концентраций от 10 мг/л и выше), во вторых, для оценки рисков, связанных с вялотекущими воспалительными процессами (диапазон измеряемых концентраций – менее 10 мг/л)[5]. С-реактивный белок является «высокочувствительным» предиктором атеросклероза и острых заболеваний коронарных сосудов [2]. Поэтому обнаружение повышенного уровня СРБ требует назначения дополнительного обследования для выявления сопутствующих вялотекущих воспалительных процессов, а при повышении РФ и АСЛ-О консультации ревматолога и решения вопроса о проведении тонзиллэктомии.



Анализ частоты повышения показателя АСЛ-О показал следующее: наиболее высокая частота повышения АСЛ-О выявлена у детей в возрасте от 6 до 16 лет (рис. 3), что связано с частыми острыми тонзиллофарингитами в данном возрасте, ассоциированными с СГА, с максимальной частотой в группе 11–15 лет – до 54,8% (АСЛ-О повышается до 1400 МЕ/мл).

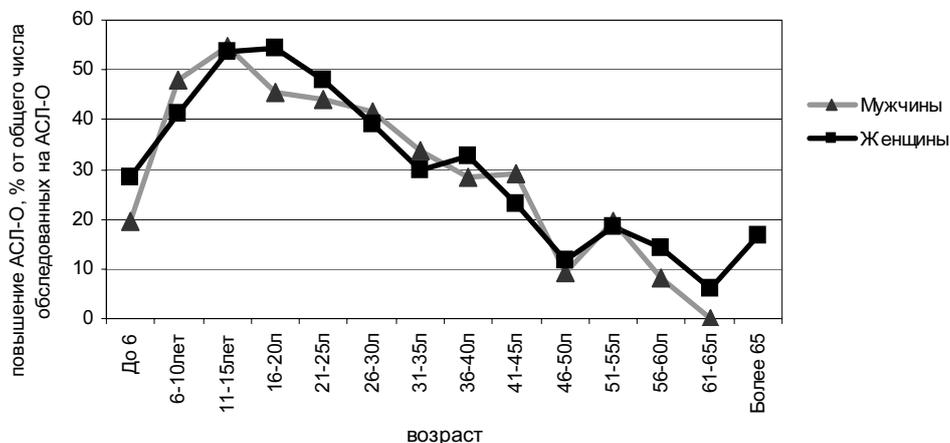


Рис. 3. Гендерные и возрастные отличия в динамике показателя АСЛ-О у обследованных больных (% повышения показателя по возрастным группам).

С возрастом частота повышения данного показателя постепенно снижается. АСЛ-О колеблется в пределах 400–800 МЕ/мл, с подъемом в возрастной группе 26–35 лет до 1200 МЕ/мл. АСЛ-О является высокочувствительным показателем для диагностики стрептококковой инфекции и оценки вероятности развития осложнений, чаще других выявляется (40,18%) по сравнению с РФ (3,93%) и СРБ (30,57%).

Повышение АСЛ-О более 6 месяцев, после проведения курса консервативного лечения хронического тонзиллита, включающего антибактериальную терапию, является неблагоприятным прогностическим признаком в плане развития постстрептококковых осложнений, таких как ревматическая болезнь, гломерулонефрит и др. Таким больным показана тонзилэктомия.

Анализ вариантов сочетания различных значений СРБ, РФ, АСЛ-О (табл.) показал, что у 40% пациентов с хроническим тонзиллитом все 3 фактора были в пределах нормы.

В 27,5% наблюдалось изолированное повышение АСЛ-О, при нормальных значениях РФ и СРБ, что подтверждает наличие у пациентов хронической стрептококковой инфекции.

Таблица

Варианты сочетания различных значений АСЛ-О, РФ и СРБ у больных хроническим тонзиллитом

АСЛ-О	Повышенный СРБ	Повышенный РФ	Повышенные СРБ и РФ
Повышенный АСЛ-О	11,40%	0,63%	0,59%
Нормальное значение АСЛ-О	17,27%	1,46%	1,26%

В 17,27% случаев было выявлено изолированное повышение концентрации СРБ и в 11,4% сочетание повышенных АСЛ-О и СРБ, что свидетельствует о наличии острого воспалительного процесса, сопровождающегося системной реакцией организма, и требующего в большинстве случаев проведения антибактериальной терапии. Пациентам, у которых выявлено только изолированное повышение СРБ, необходимо динамическое наблюдение, так как не исключается наличие стрептококковой инфекции (повышение АСЛ-О



происходит медленнее, чем СРБ). Повышенные концентрации РФ при нормальном уровне АСЛ-О встречались в 1,46% и 1,26% (сочетание одновременного повышения РФ и СРБ, таб), так как известно, что повышенные концентрации РФ обнаруживаются при ряде соматических патологий, не связанных с хроническим тонзиллитом и стрептококковой инфекцией, то данным пациентам требуются консультация терапевта и специалистов соответствующего профиля. Сочетание повышенных АСЛ-О и РФ, а также повышения всех трех показателей, встречалось в 0,63% и 0,59% соответственно, что говорит о более тяжелой степени течения хронического тонзиллита и высокой вероятности развития осложнений у данной группы пациентов.

Заключение: Проведенные исследования показали, что выявление повышенного уровня СРБ, ревматоидного фактора, АСЛ-О у пациентов с хроническим тонзиллитом играет важную роль в своевременном определении риска развития осложнений со стороны внутренних органов и систем, дает возможность назначить консультацию ревматолога на доклинической стадии развития патологического процесса, а значит, и своевременно назначить лечение на ранней стадии заболевания. С помощью данных показателей можно оценить динамику заболевания после курсов консервативной терапии, определить показания для своевременного удаления небных миндалин, предотвратить возможные осложнения и снизить вероятность инвалидизации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брико Н. И. Состояние и перспективы лабораторной диагностики стрептококковой инфекции в России // Клиническая лабораторная диагностика, 2000. – №8. – С. 12–15.
2. Вельков В. В. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков // Клинико-лабораторный консилиум, 2009. – №6(31). – С. 28–33.
3. Мордвинов Г. В, Мордвинова И. В. Распространенность ревматоидного фактора мреди здорового населения республики Молдова //Клиническая лабораторная диагностика, 2000. – №12. – С. 33–35.
4. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии (для врачей общеклинической практики) / А. А. Михайленко [и др.] Под ред. В. И. Покровского. Т. 2 – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. – 560 с.
5. СОЭ и СРБ: что предпочтительней? / Ю. В. Первушин [и др] // Лаборатория. – 2007. – №1. – С. 14.
6. Kaplan, E. L. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: an enigma / E. L. Kaplan // Journal of pediatrics. – 1980. – Vol. 97. – P. 337–345
7. Jaye D. L, Waites K. B. Clinical applications of C – reactive protein in pediatrics // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1997. – Vol. 16, №8. – P. 735–746, quiz. 746–747
8. Johnson, D. R. (Джонсон, Д. Р.), Kaplan E. L. (Каплан Э. Л.) Лабораторная диагностика инфекций, вызванных стрептококком группы А. Пер. с англ. Всемирная организация здравоохранения, 1998. – 118 с.

Мальцева Галина Семеновна – ученый секретарь, доктор медицинских наук Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи; 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел.: (812) 316–28–52; e – mail: log-obchestvo@bk.ru; **Тырнова Елена Валентиновна** – старший научный сотрудник отдела фармакопрофилактики, терапии и инноваций, кандидат медицинских наук Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи; 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел.: (812) 317–84–43; e-mail: log-obchestvo@bk.ru; **Уханова Мария Александровна** – аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи; 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел.: (812) 316–25–01; e-mail: ukhanova_m@yahoo.com