

Е.В. Старовойтова, В.В. Ботвиньева, А.М. Федоров, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, А.С. Дарманян

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Сравнительная характеристика уровня лейкоцитоза, С-реактивного белка, прокальцитонина при дифференциальной диагностике острых тонзиллитов у детей

В ИССЛЕДОВАНИИ ОЦЕНИВАЛИ ДИАГНОСТИЧЕСКУЮ ЦЕННОСТЬ (ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ, СПЕЦИФИЧНОСТЬ, ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ) СОДЕРЖАНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ, КОНЦЕНТРАЦИИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В КРОВИ У ДЕТЕЙ С ЛИХОРАДКОЙ И СИМПТОМАМИ ОСТРОГО ТОНЗИЛЛИТА. ПРИВЕДЕНА СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДАННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ТОНЗИЛЛИТАХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ. ОТМЕЧЕНО, ЧТО СОДЕРЖАНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ $10-15 \times 10^9/\text{л}$ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ НАДЕЖНЫМ МАРКЕРОМ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК, КАК МАРКЕР БАКТЕРИАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ОБЛАДАЕТ СРЕДНИМИ ЗНАЧЕНИЯМИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И СПЕЦИФИЧНОСТИ, А ПРОКАЛЬЦИТОНИН ИМЕЕТ НАИБОЛЕЕ ВЫСОКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СПЕЦИФИЧНОСТИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛИТ, ЛИХОРАДКА, ДЕТИ, ЛЕЙКОЦИТОЗ, С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК, ПРОКАЛЬЦИТОНИН.

45

Контактная информация:

Старовойтова Елена Владимировна,
врач отделения диагностики
и восстановительного лечения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-21
Статья поступила 21.02.2007 г.,
принята к печати 07.06.2007 г.

Тонзиллит — воспаление миндалин, чаще вызываемое вирусами (аденовирусами, вирусами Эпштейна–Барр, Коксаки), а также β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), реже стрептококком группы С, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae*. У детей в возрасте до 4–5 лет в зимние месяцы заболевание обычно вызывают вирусы, БГСА чаще выявляют у детей старше 5 лет в зимне-весенний период [1, 2].

Тонзиллит относится к ЛОР-патологии, тем не менее, оториноларингологи чаще занимаются хроническими формами заболевания, в то время как с острыми тонзиллитами преимущественно сталкиваются педиатры, которые нередко испытывают существенные диагностические затруднения в данной группе детей. Независимо от окончательного диагноза симптомы в этой группе детей схожие: острое начало заболевания, фебрильная лихорадка, озноб, головная боль, боль в горле. При осмотре зева выявляют гиперемию и отечность миндалин, небных дужек, язычка, гнойный детрит, налеты. У части детей обнаруживают увеличение, иногда болезненность, региональных шейных лимфатических узлов [1, 3].

Ye.V. Starovoytova, V.V. Botvinieva, A.M. Fiodorov,
V.K. Tatchenko, M.D. Bakradze, A.S. Darmanian

Scientific Center of Children Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**Comparative characteristics
of leukocytosis level,
C-reactive protein,
procalcitonin in differential
diagnostics of acute
tonsillites among children**

THE AUTHORS APPRAISED THE DIAGNOSTIC VALUE (SENSITIVITY, SPECIFICITY, POSITIVE AND NEGATIVE PROGNOSTIC VALUES) OF LEUKOCYTES, CONCENTRATION OF C-REACTIVE PROTEIN, PROCALCITONIN IN THE BLOOD OF CHILDREN WITH FEVER AND SYMPTOMS OF ACUTE TONSILLITIS. THEY PROVIDED COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THESE INDICES DURING TONSILLITISES OF VARIOUS AETIOLOGY. IT WAS STRESSED THAT THE CONCENTRATION OF LEUKOCYTES OF $10-15 \times 10^9/\text{l}$ WAS NOT A RELIABLE MARKER OF THE BACTERIAL INFECTION, WHILE C-REACTIVE PROTEIN AS A MARKER OF THE BACTERIAL INFLAMMATION HAD SOME AVERAGE SENSITIVITY AND SPECIFICITY VALUES AND PROCALCITONIN HAD THE HIGHEST SPECIFICITY.

KEY WORDS: ACUTE TONSILLITIS, FEVER, CHILDREN, LEUKOCYTOSIS, C-REACTIVE PROTEIN, PROCALCITONIN.

У детей с тонзиллитом в начале заболевания возможны жалобы на конъюнктивит; при осмотре у части детей наряду с лихорадкой и тонзиллитом обнаруживают умеренную гепато- и спленомегалию, афты на слизистой оболочке рта. Эти клинические данные помогают педиатру на ранних этапах заболевания заподозрить аденовирусную инфекцию, инфекционный мононуклеоз, синдром Маршалла. Тем не менее, у большинства детей этой группы клинический симптомокомплекс неспецифичен. В такой ситуации необходимы дополнительные методы исследования [2]. В Научном центре здоровья детей РАМН проведено исследование значения некоторых наиболее широко используемых в клинической практике маркеров бактериального воспаления при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у детей с лихорадкой, в том числе при острых тонзиллитах.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 91 ребенок с острым тонзиллитом в возрасте 1–10 лет, половой состав существенно не различался. Дети находились на стационарном обследовании и лечении в диагностических отделениях Научного центра здоровья детей РАМН в период с 2002 по 2006 г. Лабораторные тесты проводили в лаборатории иммунологии и молекулярной диагностики Центра. Из исследования были исключены пациенты, получавшие антибактериальную терапию более 48 ч, перенесшие оперативное вмешательство, вакцинацию, а также с хронической или врожденной патологией [то есть с состояниями, которые могли способствовать изменению концентрации в крови С-реактивного белка (СРБ) и/или прокальцитонина (ПКТ)]. В день поступления пациентам проводили общий анализ крови, тесты на СРБ (методом полуколичественной латекс-агглютинации), ПКТ (методом *Brachms* PCT-Q — полуколичественный иммунохроматографический тест) и другие лабораторные и инструментальные исследования, необходимые для уточнения диагноза. Одним из критериев отбора был лабораторно или инструментально подтвержденный диагноз. При вирусных инфекциях исключали наличие бактериального воспаления с помощью микробиологических исследований отделяемого из зева, крови, мочи, кала.

Мы оценили диагностическую ценность (чувствительность, специфичность, прогностические значения) содержания лейкоцитов, СРБ, ПКТ, и по полученным данным определили пороговые значения с наилучшими показателями. Чувствительность — вероятность положительного результата у лиц с наличием искомого признака. Специфичность — вероятность отрицательного результата у лиц, не имеющих данного признака. Положительное прогностическое значение показывает, какова вероятность искомой патологии при получении положительного результата; отрицательное прогностическое значение показывает, какова вероятность отсутствия патологии при получении отрицательного результата.

Для определения диагностической ценности содержания лейкоцитов мы использовали данные всех детей, для оценки СРБ и ПКТ — данные 31 пациента. Дети, поступившие с признаками тонзиллита, были распределены следующим образом.

- ◆ Группа с небактериальной этиологией тонзиллитов:
 - аденовирусный тонзиллит — 36%;
 - инфекционный мононуклеоз — 16%;
 - синдром Маршалла — 13%.
- ◆ Группа с тонзиллитами бактериальной этиологией (в том числе стрептококковым) — 35%.

Для постановки диагноза мы использовали данные анамнеза, клинической картины, эффект проводимой на догоспитальном этапе антибактериальной терапии, результаты клинического анализа крови, вирусологических и бактериологических исследований отделяемого из зева, иммунологических исследований.

Стрептококковый тонзиллит диагностировали на основании высева стрептококка из зева и/или увеличения титра антистрептолизина-О при быстром положительном клиническом эффекте антибактериальной терапии только у 8 детей, что в целом соответствует доле этой формы среди всех тонзиллитов у детей преимущественно дошкольного и раннего возраста [2, 4].

Аденовирусная этиология тонзиллита была подтверждена у 35 детей на основании типичной картины фарингоконъюнктивальной лихорадки при отсутствии значимого бактериального высева из зева, при длительном (5–7 дней), хотя и неосложненном течении заболевания, отсутствии быстрого эффекта антибактериальной терапии при выделении аденовируса из носоглотки [5].

Диагноз инфекционного мононуклеоза (16 детей) при типичной клинической картине сомнений не вызывал; наличие атипичных мононуклеаров в крови, выделение вируса методом полимеразной цепной реакции из зева и/или специфических антител к вирусу Эпштейна–Барр класса IgM подтверждали диагноз. Тем не менее, характерные изменения крови имели место лишь у трети больных с данным заболеванием, а выявление вирусного антигена и/или исключение других возможных инфекций позволяло выставить диагноз инфекционного мононуклеоза со значительными оговорками (можно было лишь констатировать ассоциацию вируса Эпштейна–Барр, как и аденовируса, с соответствующей клинической картиной).

Синдром Маршалла (PFAPA, афтозный стоматит с лимфаденитом и фарингитом) диагностировали на основании анамнеза (рецидивирующие эпизоды с недостоверным и кратковременным эффектом антибактериальных препаратов), наличия определенного симптомокомплекса (лихорадка, лимфаденит, фаринготонзиллит, афты на слизистой оболочке ротовой полости в части случаев) и быстрого эффекта терапии преднизолоном с учетом отсутствия других очагов бактериальной инфекции [1]. Синдром выявлен у 8 детей.

У 24 детей был установлен диагноз «бактериальный тонзиллит»; при бактериологическом исследовании стрептококк у них не высеивался, но была выявлена другая патогенная флора (*Staphylococcus aureus* — 80%, *Haemophilus influenzae* — 8%, *Branhamella catarrhalis* — 2%).

Таким образом, диагностически значимым являлось микробиологическое исследование, которое позволяло исключить бактериальную природу тонзиллита, однако во всех случаях получаемые результаты исследования являются ретроспективными. К тому же они имеют значение лишь у детей, не получивших ни одной дозы антибактериального препарата. Вирусологические данные, свидетельствующие о наличии вируса, лишь косвенно доказывают его роль в этиологии; титры антител в парных сыворотках позволяют поставить ретроспективный диагноз. Синдром Маршалла также подтверждается при дальнейшем наблюдении (быстрый эффект глюкокортикоидов при повторных эпизодах).

Необходимость постановки этиологического диагноза тонзиллита обуславливается не только необходимостью решения вопроса о целесообразности антибактериальной терапии, но проблемой выбора препарата. Известно, что назначение аминопенициллинов при инфекционном

мононуклеозе у детей вызывает токсико-аллергическую сыпь, тогда как при стрептококковом тонзиллите эти антибиотки являются препаратом выбора [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы представили наиболее значимые данные по сравнимым маркерам бактериального воспаления (содержание лейкоцитов, СРБ, ПКТ). Значение анализа крови для диагностики тонзиллита как такового второстепенно, однако для этиологической диагностики весьма желательно. В большинстве случаев содержание лейкоцитов в крови как при бактериальном, так и небактериальном тонзиллите составляло $9-12 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — $15-20$ мм/ч (реже до $40-50$ мм/ч). Как видно из табл. 1, результаты общего анализа крови имели лишь дополнительное диагностическое значение, так как лейкоцитоз выше $10 \times 10^9/\text{л}$ наблюдали при 69% небактериальных тонзиллитов, особенно часто (74%) при формах, ассоциированных с аденовирусной инфекцией. По мнению ряда авторов лейкоцитоз при аденовирусном тонзиллите может свидетельствовать об активации условно патогенной бактериальной флоры. С другой стороны, в литературе есть данные о том, что и сама аденовирусная инфекция может обуславливать лейкоцитоз, в том числе более $15 \times 10^9/\text{л}$ [5, 6]. В наших наблюдениях такой лейкоцитоз был выявлен у четверти детей с небактериальными и у половины детей с бактериальными тонзиллитами (у 62% со стрептококковыми). Как видно из табл. 2, ни лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$, ни лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$ не обладал достаточно вы-

сокой чувствительностью, специфичностью и положительным прогностическим значением; единственный относительный надежный показатель — отрицательное прогностическое значение лейкоцитоза более $10 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие которого с достаточной вероятностью исключает бактериальную этиологию тонзиллита. Высокий лейкоцитоз при аденовирусной инфекции и мононуклеозе можно считать закономерным, так что при наличии соответствующей клинической картины (выраженные катаральные симптомы, наличие в анамнезе конъюнктивита, отсутствие эффекта от антибактериальной терапии на догоспитальном этапе, наличие специфических мононуклеаров) такие случаи не следует трактовать как смешанную вирусно-бактериальную инфекцию [3]. Тем не менее, при наличии длительной лихорадки (до 10–12 дней), выраженного нарушения самочувствия, интоксикации, необходимо дополнительно исключить бактериальное воспаление, что стало основанием для изучения дополнительных маркеров воспаления. В связи с этим рассмотрена диагностическая ценность СРБ.

Как видно из табл. 3, в группе тонзиллитов небактериальной этиологии концентрация СРБ была высокой у половины детей, в основном за счет аденовирусного тонзиллита и синдрома Маршалла. Положительные и отрицательные прогностические значения концентрации СРБ более 30 мг/л и более 60 мг/л в этой группе также существенно не отличались. Концентрация СРБ более 30 мг/л обладала более высокой чувствительностью (73%), в то время

Таблица 1. Содержание лейкоцитов в крови у детей с острым тонзиллитом (n = 91)

Группа	Содержание лейкоцитов в периферической крови, $\times 10^9/\text{л}$			Всего
	5–10	10,1–15	15,1–20	
Тонзиллиты небактериальной этиологии	17 (29%)	28 (47%)	14 (24%)	59 (100%)
Синдром Маршалла	1 (12%)	5 (63%)	2 (25%)	8 (100%)
Аденовирусный тонзиллит	9 (26%)	18 (51%)	8 (23%)	35 (100%)
Инфекционный мононуклеоз	7 (44%)	5 (31%)	4 (25%)	16 (100%)
Стрептококковый тонзиллит		3 (38%)	5 (62%)	8 (100%)
Бактериальный тонзиллит	4 (15%)	9 (36%)	11 (45%)	24 (100%)

Таблица 2. Диагностическая ценность содержания лейкоцитов в крови для диагностики бактериальных тонзиллитов у детей

Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительное прогностическое значение, %	Отрицательное прогностическое значение, %
Более 10	88	31	41	82
Более 15	50	78	55	74

Таблица 3. Концентрация СРБ в крови у детей с лихорадкой и тонзиллитом (n = 31)

Группа	Концентрация С-реактивного белка, мг/л				Всего
	Менее 15	15–30	30–60	60 и более	
Тонзиллиты небактериальной этиологии	5 (25%)	5 (25%)	3 (15%)	7 (35%)	20 (100%)
Синдром Маршалла		1 (25%)		3 (75%)	4 (100%)
Аденовирусный тонзиллит	2 (18%)	3 (27%)	2 (18%)	4 (37%)	11 (100%)
Инфекционный мононуклеоз	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)		5 (100%)
Бактериальный тонзиллит		3 (27%)	3 (27%)	5 (46%)	11 (100%)

как концентрация СРБ более 60 мг/л имела большую специфичность (65%). В группе аденовирусных тонзиллитов 5 из 11 детей до госпитализации получали антибактериальные средства разных групп, у всех 5 антибиотик был заменен в силу неэффективности; противомикробная терапия дополнительно была назначена еще 3 пациентам (по тяжести состояния). 3 пациента получали антибактериальную терапию парентерально. Длительность лихорадки у всех больных составила более 5 сут (в 2 случаях — до 10 сут), что существенно отличалось от эффекта при бактериальных тонзиллитах. У 2 детей, получавших антибактериальную терапию до забора материалов для анализов, концентрация СРБ была низкой, у 3 других она составила более 30 мг/л. Поскольку содержание лейкоцитов и СРБ в этой группе обладало средними показателями чувствительности и

специфичности, возник вопрос, насколько ПКТ позволяет исключить бактериальное воспаление при вирусных заболеваниях или подтвердить диагноз бактериального тонзиллита. Из табл. 5 видно, что в 20% случаев вирусных тонзиллитов концентрация ПКТ достигала или превышала пороговый уровень (в основном за счет показателей при аденовирусной инфекции). Для более точной оценки значения ПКТ была рассчитана чувствительность, специфичность, положительное и отрицательное прогностические значения. Высокие показатели чувствительности и специфичности выявлены при концентрации ПКТ более 2 нг/мл. Это лучшие результаты по сравнению со степенью лейкоцитоза и концентрацией СРБ в данной группе. Максимальной специфичностью (95%) обладает концентрация ПКТ более 10 нг/мл, однако, при таком пороге чувствительность слишком низка (27%).

Таблица 4. Диагностическая ценность СРБ как маркера бактериальной инфекции у детей с острым тонзиллитом (n = 31)

СРБ, мг/л	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительное прогностическое значение, %	Отрицательное прогностическое значение, %
Менее 30	27	50	23	55
Более 30	73	50	44	77
Более 60	46	65	42	68

Таблица 5. Концентрация ПКТ у детей с острым тонзиллитом (n = 31)

Группа	Концентрация ПКТ в крови, нг/мл				Всего
	Менее 0,5	0,5–2	2–10	Более 10	
Тонзиллиты небактериальной этиологии	11 (55%)	5 (25%)	3 (15%)	1 (5%)	20 (100%)
Синдром Маршалла	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)		4 (100%)
Аденовирусный тонзиллит	4 (36%)	4 (36%)	2 (18%)	1 (9%)	11 (100%)
Инфекционный мононуклеоз	5 (100%)				5 (100%)
Бактериальный тонзиллит	1 (9%)	2 (18%)	5 (46%)	3 (27%)	11 (100%)

Таблица 6. Диагностическая ценность ПКТ как маркера бактериальной инфекции у детей с острым тонзиллитом (n = 31)

ПКТ, нг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительное прогностическое значение, %	Отрицательное прогностическое значение, %
Менее 0,5	9	45	8	47
Менее 2	27	20	16	33
Более 2	73	80	67	84
Более 10	27	95	75	70

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В случае подтвержденной вирусной этиологии инфекции с исключением очага бактериальной инфекции лейкоцитоз более 10×10⁹/л выявляют более чем в 70%. Таким образом, только лейкоцитоз более 15×10⁹/л можно считать пороговым, в то время как содержание лейкоцитов 10–15×10⁹/л часто наблюдают при тонзиллитах любой этиологии.

2. Повышение концентрации СРБ более 30 мг/л наблюдают как при бактериальном (73%), так и вирусном (50%) воспалении. Таким образом, данный показатель следует

считать маркером выраженности воспаления как такового, о чем также свидетельствуют его высокие уровни у детей с синдромом Маршалла. Чувствительность концентрации СРБ выше 30 мг/л как маркера бактериальной инфекции составляет 73%, а специфичность не превосходит таковую лейкоцитоза более 15×10⁹/л (50%). Сочетанное исследование этих 2 маркеров во многих случаях позволяет обоснованно начать антибактериальную терапию.

3. В большей степени нас интересовало насколько сравниваемые маркеры позволяют исключить бактериальное воспаление при вирусных заболеваниях, поэтому мы

оценили специфичность маркеров. Наибольшей специфичностью обладает ПКТ. Этот же маркер имеет самые высокие положительные и отрицательные прогностические значения (67 и 84% соответственно). Положительное прогностическое значение СРБ самое низкое (44%), лейкоцитоз обладает средним положительным прогностическим значением (55%), и таким же отрицательным прогностическим значением (74%), как и СРБ.

Таким образом, оценку результатов лабораторных исследований у больных с лихорадкой и симптомами острого тонзиллита для диагностики или исключения бактериального заболевания следует проводить, учитывая клиническую картину заболевания. При расхождении клинических данных с результатами клинического анализа крови и/или СРБ можно использовать определение концентрации ПКТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. Справочник (3-е издание). — 2006. — С. 75–82.
2. Балабанова Р.М. Диагностика и антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллита. Справочник поликлинического врача, отоларингология. — М., 2005. — С. 342–344.
3. Свистушкин В.М. Эмпирическая антибактериальная терапия при острых воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 4. — С. 201–204.
4. Таточенко В.К. Педиатру на каждый день. Справочник по лекарственной терапии (четвертое издание) — М., 2005. — С. 120–126.
5. Elsammak M., Hanna H., Ghazal A. et al. Diagnostic value of serum procalcitonin and C-reactive protein in egyptian children with streptococcal tonsillopharyngitis // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2006. — V. 25, № 2. — P. 174–176.
6. Domingues O. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2005. — V. 24, № 8. — P. 733–734.
7. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — С. 175–181.

ПКТ

- Быстрая диагностика в любое время в любом госпитале
- Мониторинг течения заболевания и оценка эффективности терапии

В России зарегистрированы:

Полуколичественный экспресс-тест

BRAHMS PCT - Q

Количественный тест

BRAHMS PCT CIA



Успешная терапия тяжелой бактериальной инфекции и сепсиса под контролем прокальцитонина



Своевременно поставленный диагноз - верная тактика лечения



B-R-A-H-M-S Aktiengesellschaft
Neuendorfstr. 25 · 16761 Hennigsdorf/Germany
Phone: +49-3302-883-0 · Fax: +49-3302-883-100 · E-Mail: brahms@brahms.de
Internet: www.brahms.de · www.procalcitonin.com · www.kryptor.net

Эксклюзивный дистрибьютор в России:
ООО "Медикана Фарм". Тел./факс: 495-937 21 26, 980 78 53.
E-Mail: medikana@concord.ru