

А. П. Кудин¹, Р. Н. Манкевич², Е. А. Лицкевич², О. В. Боброва¹

ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВЫЙ ТЕСТ КАК КРИТЕРИЙ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ

Городская детская инфекционная клиническая больница, г. Минск,¹
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

Уровень С-реактивного белка в крови у детей с инфекционным мононуклеозом является малоинформативным критерием для назначения антибактериальной терапии. Он отражает только степень выраженности синдрома системного воспалительного ответа. Повышение концентрации С-реактивного белка и воспалительные изменения в общем анализе крови не являются достаточным основанием для назначения антибиотиков. При обычном течении инфекционного мононуклеоза у детей без сопутствующей бактериальной инфекции содержание прокальцитонина в крови составляет обычно менее 2 нг/мл. У пациентов с данным заболеванием при концентрации прокальцитонина более 2 нг/мл высока вероятность наличия бактериальной инфекции, что является основанием для назначения антибиотиков. Использование определения уровня прокальцитонина у детей с инфекционным мононуклеозом позволит оптимизировать антибактериальную терапию у данной категории пациентов.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, дети, прокальцитонин, С-реактивный белок.

A. P. Kudin, R. N. Mankevich, E. A. Litskevich, O. V. Bobrova

PROCALCITONIN TEST AS A MARKER FOR ANTIBIOTIC THERAPY IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN

The level of C-reactive protein in the blood of children with infectious mononucleosis was a little-informative marker for determining the indications for antibiotic therapy. It only reflects the severity of the systemic inflammatory response syndrome. An increase in the concentration of C-reactive protein and inflammatory changes in the general blood test are not sufficient grounds for prescribing antibiotics. In the ordinary course of infectious mononucleosis in children without concomitant bacterial infection the content of procalcitonin is typically less than 2 ng/ml. In patients with the disease at a concentration of procalcitonin of more than 2 ng/ml high probability of having a bacterial infection, which is the basis for prescribing antibiotics.

The use of determining the level of procalcitonin in children with infectious mononucleosis is economically justified and will optimize antibacterial therapy in this category of patients.

Key words: infectious mononucleosis, children, procalcitonin, C-reactive protein.

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – это широко распространенное инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, синдромом полилимфаденопатии, тонзиллитом, аденоидитом, увеличением печени и/или селезенки и в типичных случаях наличием в гемограмме реактивных лимфоцитов (атипичных мононуклеаров) в количестве более 10 % [13, 18].

Развитие ИМ связывают, прежде всего, с вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Однако симптомокомплекс ИМ могут вызывать и другие возбудители, и в первую очередь, лимфотропные вирусы (цитомегаловирус, герпесвирусы 6-го или 7-го типа, аденовирусы) [4, 5, 13, 18]. Поэтому важно понимать, что ИМ это в большинстве случаев вирусная инфекция, и, следо-

вательно, лечение таких пациентов обычно заключается в назначении симптоматической терапии.

Заболевание часто сопровождается развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), который проявляется не только длительной лихорадкой, тахикардией, одышкой, но и изменениями лабораторных показателей: в общем анализе крови выявляется нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышается СОЭ. Тонзиллит при ИМ (включая варианты с образованием налетов на миндалинах), по сути, является асептическим воспалением, в большинстве случаев протекающим без присоединения вторичной бактериальной инфекции (как бы «страшно» не выглядел тонзиллит при осмотре). Поэтому при отсутствии признаков бак-

териальной суперинфекции назначение антибактериальной терапии (АБТ) при ИМ не оправдано [13, 18].

ИМ является одной из тех клинических ситуаций, при которых необходимо использовать дополнительные лабораторные критерии, позволяющие дифференцировать вирусную инфекцию от бактериальной. Это позволит использовать АБТ только в тех случаях, когда она действительно нужна, и, соответственно, избежать тех неблагоприятных последствий назначения антибиотиков, о которых много пишется в медицинской литературе. К сожалению, такие рутинные лабораторные показатели, как уровень лейкоцитов в крови, неспецифические воспалительные изменения лейкоцитограммы (в рамках ССВО), СОЭ и даже уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови не позволяют надежно различить воспалительную реакцию разной природы (вирусной, бактериальной, иммунной и др.). Отношение к оценке СРБ в качестве критерия при определении наличия бактериальной инфекции и необходимости назначения АБТ изменилось в последнее десятилетие. В прежние годы уровень СРБ до 20–30 мг/л обычно считался признаком вирусной инфекции, концентрация 20–70 (до 100) мг/л относилась к «серой зоне» (когда нельзя различить вирусную и бактериальную инфекции), а содержание этого белка свыше 100 мг/л считалось убедительным основанием для назначения АБТ [8, 10]. К сожалению, и в настоящее время часть врачей по-прежнему абсолютизируют значение определения уровня СРБ при решении вопроса о назначении антибиотиков, хотя установлено, что ССВО любой этиологии (иммунной, опухолевой, вирусной и др.) может сопровождаться разным по степени повышением уровня этого показателя. Идеального биомаркера бактериальной инфекции в настоящее время не существует, но на эту роль часто позиционируют уровень прокальцитонина (ПКТ) в крови.

ПКТ – предшественник гормона кальцитонина, впервые описанный как белок, который вырабатывается в С-клетках щитовидной железы. Кроме того, он образуется в нейроэндокринных клетках легких и печени. ПКТ – полипептид с молекулярной массой 12,8 кДа. В обычных условиях он, практически, весь расщепляется в щитовидной железе на три молекулы, одной из которых является гормон кальцитонин, выделяющийся в кровоток. При возникновении инфекции уровень ПКТ в крови начинает повышаться через 2–4 часа, достигая пиковых значений спустя 6–24 часа. При этом данный показатель обладает высокой чувствительностью и специфичностью, прежде всего, при бактериальных инфекциях. Он значительно более четко характеризует бактериальную инфекцию, чем другие острофазовые показатели (СРБ, лейкоцитоз, повышение в крови молодых форм нейтрофилов, СОЭ и др.) [1, 3, 6, 9, 15, 17]. Период полужизни ПКТ составляет 25–35 часов, что может быть использовано для динамического контроля за выражен-

ностью ССВО и оценки эффективности проводимой АБТ [3, 15, 17].

При ССВО без бактериальной инфекции уровень ПКТ, как правило, менее 0,5–1,0 нг/мл [2, 3, 17]. При вирусных инфекциях, в большинстве случаев, увеличение содержания ПКТ незначительное (0,05–0,5 нг/мл) [3, 9, 11].

ПКТ, по-видимому, также НЕ является универсальным показателем, который гарантированно позволяет отличить бактериальную инфекцию от вирусной (или от патологического состояния другой этиологии, протекающего с выраженным ССВО, например, системного иммунного заболевания). В литературе встречаются работы, демонстрирующие существенное повышение содержания ПКТ (выше 2,0 нг/мл) у пациентов с панкреатитом [21], при травмах различной этиологии [20], даже при вирусных инфекциях [14, 22].

И, тем не менее, уровень ПКТ менее 0,5 нг/мл с большой вероятностью свидетельствует о вирусной этиологии заболевания, а его концентрация более 2 нг/мл – о бактериальной инфекции (часто тяжелой) [1, 3, 6, 9, 16, 17].

Целью нашего исследования было: оценить возможность использования уровня прокальцитонина для определения наличия бактериальной инфекции у детей с ИМ и, как следствие, показаний к проведению АБТ.

Материал и методы. Нами обследовано 40 пациентов с диагнозом ИМ, находившихся на стационарном лечении в Учреждении здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска в 2017–2019 годах. Возраст пациентов варьировал от 1 года до 14 лет (средний возраст $3,6 \pm 0,4$ года), среди них было 17 девочек (42,5 %) и 23 мальчика (57,5 %).

Диагноз ИМ основывался на характерных клинико-лабораторных данных. У всех обследованных пациентов наблюдалась типичная клиническая картина заболевания (фебрильная лихорадка в течение 3–6 дней до поступления в стационар, выраженная заложенность носа без ринореи, сопровождающаяся появлением храпа во сне, увеличение периферических лимфоузлов, прежде всего – заднешейных, а также – лимфоузлов в воротах печени по данным УЗИ, экссудативный (плеччатый) тонзиллит, увеличение печени и/или селезенки).

Исследование биохимического состава крови включало, кроме прочего, определение уровня СРБ и трансаминаз. Повышение уровня последних является косвенным признаком ИМ у детей с соответствующей клинической симптоматикой. Так называемая адаптивная ферментемия (в первую очередь, в случаях преимущественного увеличения концентрации АсАТ по сравнению с АлАТ) связана с перестройкой метаболизма вследствие выраженного ССВО на фоне данного заболевания [7]. Значительно реже повы-

шение концентрации этих ферментов определяется развитием гепатита [12].

Для верификации диагноза ИМ были использованы: серологические методы (обнаружение IgM к капсидному антигену (viral capsid antigen) и IgG к раннему антигену ВЭБ (Epstein-Barr early antigen), соответственно анти-VCA IgM и анти EBEB IgG), у некоторых пациентов – определение ДНК ВЭБ в плазме крови (что всегда свидетельствует об активной репликации вируса). Кроме того, проводилось обследование на цитомегаловирусную инфекцию (обнаружение IgM к цитомегаловирусу – а/CMV IgM – в крови и у части больных – ДНК ЦМВ в крови, моче и слюне).

Уровень СРБ определялся методом турбодиметрии на автоматических биохимических анализаторах AU-480 (Beckman-Coulter, США) или Hitachi 912 (Roche Diagnostics, Япония) с помощью тестовых наборов Beckman-Coulter Inc. (Ирландия) и DIALAB (Австрия) соответственно. Исследование ПКТ проводилось на автоматическом анализаторе VIDAS с помощью наборов VIDAS B-R-A-M-S PCT (bioMerieux, Франция).

Для статистической обработки полученных результатов использовали традиционные методы математической статистики (пакет прикладных программ Statsoft Statistica 10.0 и «Microsoft Excel 2010» (Microsoft, USA)).

Результаты и обсуждение. Диагноз ВЭБ-ассоциированного ИМ был выставлен у 18 из 40 пациентов (45 %). У остальных 22 детей (55 %) констатирован ИМ неуточненной этиологии (у одного из них с помощью ПЦР обнаружили ДНК цитомегаловируса только в моче при отсутствии в крови и слюне, что обычно расценивается как носительство или субклиническая реактивация вируса [5]).

При исследовании периферической крови на высоте ССВО отмечались типичные признаки воспаления: лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитограммы влево, повышение СОЭ (нередко до 30–50 мм/ч). Появление в периферической крови реактивных лимфоцитов (атипичных мононуклеаров) более 10 % наблюдалось только у некоторых пациентов. Возможно, это связано с этиологией ИМ (не-ВЭБ-инфекция не часто приводит к появлению этих клеток), а, с другой стороны, реактивные лимфоциты часто обнаруживаются на 2-й и даже 3-й неделе заболевания, когда анализ крови уже не проводился. На их быстрое исчезновение из крови могло также повлиять назначение глюкокортикостероидов (ГКС): как известно, эти препараты запускают апоптоз активированных Т-лимфоцитов и быстрое исчезновение из периферической крови.

Уровень СРБ у обследованных детей с ИМ оказался высоким и составил в среднем $70,9 \pm 10,1$ мг/л, с колебаниями от 2,2 до 223 мг/л (референсное значение < 6 мг/л). При этом нормальное содержание СРБ зарегистрировано только у 2 детей (5 %), у 26 пациентов (65 %) концентрация СРБ была повышенной в пределах 7–100 мг/л (у 10 человек – 7–30 мг/л, у 10 детей – 30–70 мг/л и у 6 пациентов –

70–100 мг/л), а у 12 детей (30 %) – превышала 100 мг/л (причем, у 2 из них уровень СРБ был выше 200 мг/л). Такое заметное увеличение этого острофазового белка часто является поводом к назначению АБТ. Однако типичная клиника ИМ у наших пациентов заставляла сомневаться в необходимости применения АБ. Это послужило основанием для использования ПКТ, как более специфичного маркера бактериальной инфекции.

Уровень ПКТ определялся в крови всех детей с ИМ в первые 1–2 суток поступления в стационар. Концентрация этого белка колебалась в пределах 0,05–2,26 нг/мл и в среднем составила $0,5 \pm 0,1$ нг/мл. При этом у 25 пациентов (62,5 %) содержание ПКТ было менее 0,5 нг/мл, у 9 детей (22,5 %) – в пределах 0,5–1,0 нг/мл, у 5 детей (12,5 %) – на уровне 1,0–2,0 нг/мл и только у одного (2,5 %) – выше 2 нг/мл (2,62 нг/мл). При этом у последнего ребенка содержание СРБ составило 38,4 мг/л. (После написания данной статьи мы столкнулись еще с одним пациентом с ИМ, у которого при поступлении в стационар концентрация СРБ в крови составила 219 мг/л, а уровень ПКТ при этом был 0,12 нг/мл. Причем, через 2 суток на фоне применения ГКС содержание СРБ снизилось до 47,7 мг/л (эти данные не вошли в наш анализ).

Интересно, что четкой зависимости между повышением концентрации ПКТ и СРБ не обнаружено. Так из 6 пациентов с уровнем ПКТ более 1,0 нг/мл у 3 детей содержание СРБ было выше 100 мг/л (112,1, 120,6 и 151 мг/л), а у других 3 детей – менее 100 мг/л (38,4, 48 и 66,1 мг/л).

Полученные нами результаты показывают, что при ИМ нельзя ориентироваться только на уровень СРБ при решении вопроса о назначении таким пациентам АБТ.

Для сравнения были проанализированы 5 случаев ИМ в сочетании с доказанной бактериальной инфекцией. Клиническая картина заболевания во всех 5 случаях была такой же, как и у пациентов основной группы, и соответствовала типичному ИМ. Наблюдалось повышение температуры тела до $39,2$ °С, средняя длительность которой составила 4,7 дней, аденоидит, тонзиллит с налётами, полилимфаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия. Уровень СРБ у этих пациентов составил $85,6 \pm 16,5$ мг/л. При этом уровень ПКТ оказался высоким: колебался от 2,29 до 11,2 и в среднем составил $6,2 \pm 3,7$ нг/мл. Проведенное дообследование выявило у двух пациентов наличие двустороннего среднего отита, у одного ребенка была диагностирована очаговая пневмония, еще у одного – верхнечелюстной синусит. В одном случае констатирована скрытая бактериемия. Этим пациентам для лечения бактериальных инфекций был назначен антибиотик цефалоспоринового ряда (цефтриаксон), на фоне которого отмечалось выздоровление.

С момента поступления 16 пациентов с подозрением на ИМ не получали АБ. В 24 случаях детям

с ИМ назначалась АБТ в течение 1–3 суток по рекомендации врачей приемного отделения или дежурных врачей. После осмотра пациента в нашем отделении и установления диагноза ИМ этиотропная терапия отменялась, и назначалось симптоматическое лечение, включавшее в себя жаропонижающие препараты и промывание носа физиологическим раствором.

У 29 с ИМ (72,5 %) с выраженным нарушением носового дыхания (из-за аденоидита) применялись ГКС коротким курсом: дексазон 0,5–1,0 мг/кг/сут в/венно или метилпреднизолон 0,6–1,1 мг/кг/сут внутрь. Продолжительность ГКС-терапии колебалась от 3 до 8 дней и в среднем составила $4,7 \pm 1,2$ суток. На фоне применения ГКС отмечалась быстрая положительная динамика: в большинстве случаев лихорадка купировалась в течение 1 суток, исчезали налеты на миндалинах, постепенно улучшалось носовое дыхание (хотя у многих детей при выписке отмечалась легкая заложенность носа, по поводу которой им было рекомендовано использование в амбулаторных условиях назального спрея с местными ГКС до полного восстановления носового дыхания).

При этом все пациенты не получали антибактериальных лекарственных средств и выздоровели без развития бактериальных осложнений (хотя части из них назначались ГКС из-за выраженной обструкции верхних дыхательных путей, что, теоретически, повышает риск развития бактериальных осложнений).

У 5 пациентов удалось оценить влияние ГКС на уровень СРБ. Оказалось, что на фоне применения этих препаратов концентрация СРБ снижается через 2–4 дня в среднем примерно в 6 раз, а у 3 детей уровень СРБ нормализовался. С другой стороны, у одного ребенка с ИМ и, как впоследствии оказалось, с сопутствующим верхнечелюстным синуситом применение ГКС без назначения АБТ сопровождалось увеличением уровня СРБ с 75,0 до 128,94 мг/л (концентрация ПКТ при этом составила 8,7 нг/мл). Возможно, такая динамика содержания СРБ в крови тоже может оказаться косвенным признаком присоединения бактериальной инфекции на фоне ИМ.

Одним из факторов, ограничивающих рутинное использование определения уровня ПКТ у пациентов, является достаточно высокая стоимость этого исследования. Однако, простой расчет показывает, что одно определение содержания ПКТ стоит около 20 рублей, в то время как 7-дневный курс АБТ наиболее популярными у врачей лекарственными средствами (цефтриаксон в/венно или цефуроксим (зиннат) внутрь) имеет заметно более высокую цену (около 60 рублей и 25–30 рублей, соответственно). И, кроме того, такое исследование поможет врачам избежать необоснованного применения АБТ, что является одной из приоритетных задач современной медицины.

Все дети с ИМ были выписаны с улучшением или клиническим выздоровлением на $6,9 \pm 0,3$ сутки. Осложнений или развития бактериальных инфек-

ций на фоне применения ГКС у наших пациентов не было зарегистрировано.

Таким образом, повышение концентрации СРБ в крови у детей с ИМ может достигать очень высоких значений, превышая примерно у 1/3 пациентов уровень в 100 мг/л, что не позволяет использовать этот показатель у данной категории заболевших для диагностики бактериального процесса с последующим назначением АБТ. Содержание ПКТ у детей с ИМ является более специфическим признаком присоединения бактериальной инфекции. Уровень этого белка менее 2 нг/мл часто отмечается у детей при обычном течении ИМ. Поэтому у пациентов с данным заболеванием назначение АБТ будет, вероятно, в большинстве случаев обоснованным при концентрации ПКТ более 2 нг/мл. В этом наши данные совпадают с результатами других авторов [3, 19].

Использование определения содержания ПКТ у детей с ИМ является экономически обоснованным и позволяет оптимизировать АБТ у данной категории пациентов.

Литература

1. Белов, Б. С. Роль прокальцитонинового теста в диагностике бактериальных инфекций при ревматических заболеваниях / Б. С. Белов, Г. М. Тарасова, Н. В. Муравьева // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – № 3-4. – С. 92–96.
2. Вельков, В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в лабораторной диагностике воспалительных процессов / В. В. Вельков // Лаборатория. Журнал для врачей. – 2008. – № 3. – С. 14–19.
3. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста / А. С. Полякова, М. Д. Бакрадзе, В. К. Таточенко, Д. Д. Гадлия // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – № 4. – С. 334–341.
4. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусами герпеса IV, V и VI типов / А. Д. Черноусов [и др.] // Детские инфекции. – 2005. – № 3. – С. 6–11.
5. Клинико-эпидемиологические особенности инфекций, вызванных ВГЧ-6А и ВГЧ-6В / М. Ю. Лысенкова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2018. – № 3. – С. 239–243.
6. Литвин, А. А. Возможности прокальцитонинового теста для ранней диагностики бактериальной инфекции и сепсиса / А. А. Литвин, М. Л. Катин // Медицинские новости. – 2009. – № 15. – С. 3–7.
7. Рослый, И. М. Биохимические показатели в оценке цитолитических механизмов и метаболических процессов на примере инфекционного мононуклеоза / И. М. Рослый, С. В. Абрамов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 5. – С. 33–41.
8. Синопальников, А. И. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Кому? Какой? / А. И. Синопальников // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – № 1. – С. 27–38.
9. Are procalcitonin or other infection markers useful in the detection of group A streptococcal acute tonsillitis? / F. M. Christensen, M. K. Thomsen, T. Ovesen, T. E. Klug // Scand. J. infect. Dis. – 2014. – Vol. 46 (5). – P. 376–383.
10. Boggs, W. C-reactive protein as biomarker might reduce antibiotic use // Medscape. Nov. 12, 2014. (Cochrane Database Systematic Rev 2014).

11. *Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections / D. Gendrel [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 18. – P. 875–881.*

12. *Epstein-Barr virus hepatitis / D. P. Kofteridis [et al.] // European Journal of Internal Medicine. – 2011. – Vol. 22. – P. 73–76.*

13. *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases, 6-th Edition / [edited by] R. D. Feigin [et al.]. – 2009. – Vol. 2. – P. 2043–2071*

14. *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection / M. Assicot [et al.]. // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 515–518.*

15. *Holley, A. B. Should we use procalcitonin levels to guide antibiotic management in the ICU / A. B. Holley // Am J. Respir. Crit. Care Med. – 2014. – Vol. 190. – P. 1102–1110.*

16. *Lopez, F. A. Procalcitonin in pediatric emergency departments for the early diagnosis of invasive bacterial infections in febrile infants: results of a multicenter study and utility of a rapid qualitative test for this marker / F. A. Lopez,*

Оригинальные научные публикации

C. C. Luaces, J. J. Garcia, F. J. Pou // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 895–903.

17. *Meisner, M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin / M. Meisner // Clin. Chim. Acta. – 2002. – Vol. 323 (1–2). – P. 17–29.*

18. *Nelson textbook of pediatrics, 18-th Edition / [edited by] R. M. Kliegman [et al.]. – 2008. – P. 1372–1377.*

19. *Pierce, R. Use of procalcitonin for the prediction and treatment of acute bacterial infection in children / R. Pierce, M. T. Bigham, J. S. Jr. Guliano // Curr. Opin. Pediatr. – 2014. – Vol. 26 (3). – P. 292–298.*

20. *Plasma levels of procalcitonin and neopterin in multiple trauma with or without brain injury / Sauerland S. [et al.] // J. Neurotrauma. – 2003. – Vol. 20. – P. 953–960.*

21. *Rau, B. Laboratory markers of severe acute pancreatitis / B. Rau, M. K. Schilling, H. G. Beger // Dig. Dis. – 2004. – Vol. 22. – P. 247–257.*

22. *Thayyil, S. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? / S. Thayyil [et al.] // Acta Paediatr. – 2005. – Vol. 94. – P. 155–158.*

Поступила 27.01.2020 г.