

О.С. Мельничук, Т.В. Куличенко, Н.А. Маянский, А.Е. Малахова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Диагностическая значимость показателей гемограммы и сывороточных маркеров воспаления при тяжелых бактериальных инфекциях у детей младше 5 лет

## Контактная информация:

Мельничук Олег Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-30-83, e-mail: melnichuk@nczd.ru

Статья поступила: 16.11.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

Диагностика тяжелых бактериальных инфекций (ТБИ) у детей младшего возраста остается трудной задачей. **Цель исследования:** установить закономерности изменения показателей гемограммы и сывороточных маркеров воспаления для дифференциальной диагностики ТБИ у детей в возрасте до 5 лет. **Методы:** проведено сравнительное ретроспективное исследование. Проанализированы диагностические характеристики лабораторных маркеров ТБИ при обследовании 306 детей с фебрильной лихорадкой. В крови определяли число лейкоцитов, нейтрофилов, незрелых гранулоцитов, эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах, С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин. **Результаты:** наибольшей диагностической точностью при дифференциальной диагностике ТБИ у детей с инфекционной лихорадкой в разгар заболевания обладает исследование содержания СРБ. Установлено, что положительный результат СРБ ( $\geq 37$  мг/л) повышает вероятность ТБИ у пациента с 17,6 до 70%, а отрицательный ( $< 37$  мг/л) — снижает вероятность ТБИ до 4%. **Заключение:** пороговые значения (cut-off) лабораторных показателей, полученные в настоящей работе, могут быть использованы при оценке посттестовой вероятности ТБИ у детей с инфекциями, сопровождающимися фебрильной лихорадкой.

**Ключевые слова:** дети, лихорадка, дифференциальная диагностика, тяжелые бактериальные инфекции, показатели гемограммы, С-реактивный белок, прокальцитонин.

(Для цитирования: Мельничук О.С., Куличенко Т.В., Маянский Н.А., Малахова А.Е. Диагностическая значимость показателей гемограммы и сывороточных маркеров воспаления при тяжелых бактериальных инфекциях у детей младше 5 лет. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (1): 74–81. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1502)

## ОБОСНОВАНИЕ

Инфекции, сопровождающиеся фебрильной лихорадкой, служат причиной 20–35% всех обращений к врачу и госпитализаций детей младшего возраста [1, 2].

Каждый ребенок младше 5 лет ежегодно переносит в среднем от 3 до 6 эпизодов острых инфекционных заболеваний, сопровождаемых лихорадкой [3]. В большинстве случаев такие инфекции протекают доброка-

O.S. Melnichuk, T.V. Kulichenko, N.A. Mayanskiy, A.Ye. Malakhova

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

## The Diagnostic Significance of Hemogram Indicators and Serum Markers of Inflammation in Serious Bacterial Infections in Children Under 5 Years of Age

**Background:** Diagnosis of serious bacterial infections (SBI) in young children is a difficult task for pediatricians. **Objective:** Our aim was to determine regularities of the change of hemogram indicators and serum markers of inflammation for the differential diagnostics of SBI in children under the age of 5 years. **Methods:** The comparative retrospective study is carried out. We analyzed diagnostic characteristics of laboratory markers of SBI during the examination of 306 children with pyretic fever. We determined the number of leukocytes, neutrophils, immature granulocytes, reticulocyte hemoglobin equivalent, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin. **Results:** The study of CRP content has the greatest diagnostic accuracy at differential diagnostics of SBI in children with infectious fever at the height of disease. It is established that the positive result of CRP ( $\geq 37$  mg/L) increases the probability of SBI in patient from 17.6% to 70%, and the negative result ( $< 37$  mg/L) reduces the probability of SBI to 4%. **Conclusion:** Cut-off values of the laboratory parameters obtained in our study can be used when assessing the post-test probability of SBI in children with infections accompanied by pyretic fever.

**Key words:** children, fever, differential diagnostics, serious bacterial infections, hemogram indicators, C-reactive protein, procalcitonin.

(For citation: Melnichuk O.S., Kulichenko T.V., Mayanskiy N.A., Malakhova A.Ye. The Diagnostic Significance of Hemogram Indicators and Serum Markers of Inflammation in Serious Bacterial Infections in Children Under 5 Years of Age. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (1): 74–81. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1502)

чественно и не представляют угрозы жизни и здоровью ребенка. Однако в ряде случаев фебрильная лихорадка обусловлена тяжелой бактериальной инфекцией (ТБИ), которая требует активной тактики ведения пациента и назначения антибактериальных препаратов [4].

ТБИ встречаются у 10–25% детей, госпитализированных с инфекционной лихорадкой, и именно эти состояния могут иметь крайне неблагоприятный прогноз в случае несвоевременной диагностики [5]. К ТБИ относят пневмонию, пиелонефрит, менингит, бактериемию, сепсис [6]. Риск развития и неблагоприятных исходов ТБИ особенно высок у детей младше 3 лет [4].

Особые трудности представляет дифференциальная диагностика ТБИ у лихорадящих детей при отсутствии очага инфекции (лихорадка без очага инфекции), доля которых может составлять до 20% всех случаев этой категории детей [5, 7]. Причиной лихорадки без очага инфекции могут быть серьезные патологические состояния, в частности скрытая (оккультная) бактериемия. Клиническая картина болезни в этих случаях представлена лихорадкой и интоксикацией различной степени выраженности. Большое значение при оценке вероятности ТБИ имеют возраст (к группе риска по развитию ТБИ относятся дети в возрасте до 36 мес), наличие сопутствующей патологии (у иммунокомпрометированных больных риск ТБИ особенно высок), выраженность катаральных явлений (наличие катара характерно для вирусных инфекций) [4, 8].

Несвоевременная диагностика и неадекватное лечение ТБИ могут определить крайне неблагоприятный, и даже фатальный исход болезни. В связи с этим проведение антибактериальной терапии пациенту с ТБИ жизненно важно [9]. Вместе с тем назначение антибиотиков детям с вирусными инфекциями способствует росту микробной резистентности, увеличивает затраты на лечение и повышает частоту развития лекарственных побочных эффектов [10].

Во многих странах вакцинация против *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, основных возбудителей ТБИ, позволила значительно (до 1–2%) снизить распространенность этих инфекций в группе детей в возрасте до 36 мес [11–13]. В отсутствие вакцинации против основных возбудителей ТБИ распространенность бактериемии достигала 12%. При этом на долю пневмококка приходилось 50–90% случаев заболеваний, от 3 до 25% случаев вызывала *H. influenzae* типа b, а остальные случаи бактериемии были обусловлены *Salmonella ssp.* и *Neisseria meningitidis* [14]. Одновременно со снижением распространенности бактериемии и менингита на фоне вакцинации от пневмококка и гемофильной палочки во многих странах сократилась и заболеваемость пневмококковой пневмонией [15].

Для дифференциальной диагностики инфекций, протекающих с фебрильной лихорадкой у детей, были предложены различные клинические шкалы. Они основаны на одновременном учете определенного числа клинических признаков, каждый из которых делает свой вклад в общий «счет». Например, широко используемая Йельская шкала оперирует 6 признаками: характер крика, реакция на обращение родителей, положение, цвет кожного покрова, степень гидратации и эмоциональный

контакт. При оценке вероятности ТБИ у ребенка с лихорадкой шкала обладает чувствительностью 77% и специфичностью 88%. При оценке по этой шкале в 10 и менее баллов риск ТБИ составляет 3%, оценка  $\geq 16$  баллов повышает риск ТБИ до 92% [16]. При этом значения в диапазоне 11–15 баллов затрудняют принятие решения о наличии или отсутствии ТБИ.

В целом математические модели, учитывающие только клинические данные детей младше 5 лет с инфекционной лихорадкой, не отличаются высокой диагностической точностью. Вероятно, это связано с широким индивидуальным разнообразием симптомов, и прежде всего с субъективностью их оценки [17, 18]. Важное место в диагностике ТБИ у детей с лихорадкой занимают лабораторные исследования [19]. Наиболее информативными и надежными считают показатели гемограммы (общее число лейкоцитов, нейтрофилов), а также некоторые сывороточные параметры, в частности прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ) [20]. Помимо этих, уже ставших рутинными, маркеров, современные лабораторные аналитические системы дают возможность исследовать и другие показатели. В частности, незрелые гранулоциты и эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He) [21], диагностическая значимость которых у детей с инфекциями, протекающими с фебрильной лихорадкой, требует верификации.

Целью нашего исследования было установить закономерности изменения показателей гемограммы и сывороточных маркеров воспаления для дифференциальной диагностики ТБИ у детей с фебрильной лихорадкой в возрасте младше 5 лет.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное сравнительное исследование.

### Критерии соответствия

В исследование включали данные всех детей в возрасте младше 5 лет, поступивших в отделение неотложной помощи с фебрильной лихорадкой ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) без очага бактериальной инфекции и получивших по поводу данного заболевания не более 1 дозы антибиотика.

Результаты обследования детей с верифицированным при поступлении очагом бактериальной инфекции (острый стрептококковый тонзиллит, острый средний отит, острый гнойный риносинусит, инвазивная диарея, явления дизурии, указывающие на инфекцию мочевыводящих путей), синдромом бронхиальной обструкции, инфекционным мононуклеозом в исследование не включали.

### Источник данных

Анализировали истории болезней детей, госпитализированных в отделение неотложной педиатрии Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва) в период с ноября 2011 по ноябрь 2013 г.

### Лабораторные исследования

Лабораторные исследования выполнены в централизованной клинико-диагностической лаборатории НЦЗД.

Взятие крови на анализ осуществляли при поступлении ребенка в отделение после осмотра педиатром. Образцы крови для анализа показателей гемограммы собирали посредством вакуумных систем для забора крови — пробирок с  $K_2$ -ЭДТА, держателей и игл (Vacutainer, Becton Dickinson, США). При помощи гематологического анализатора Sysmex XT-2000i (Sysmex Corporation, Япония) у включенных в исследование детей оценивали число лейкоцитов, нейтрофилов, незрелых гранулоцитов, эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He).

Образцы крови для анализа сывороточных маркеров воспаления (концентрация ПКТ и СРБ) собирали в пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем (Vacutainer, Becton Dickinson, США). Содержание СРБ измеряли с помощью иммунотурбидиметрического метода на биохимическом анализаторе Unicel DxС 800 (Beckman Coulter, США), ПКТ — на иммунофлуоресцентном анализаторе MiniVidas (BioMerieux, Франция).

#### **Анализ диагностических характеристик лабораторных маркеров тяжелой бактериальной инфекции**

Диагностические характеристики лабораторных маркеров воспаления были рассчитаны у включенных в исследование пациентов с лихорадкой без очага бактериальной инфекции ретроспективно, при условии последующей верификации диагноза.

На первом этапе для определения диагностической точности исследованных показателей при выявлении ТБИ мы провели ROC-анализ. Общее представление о мере диагностической точности теста дает площадь под ROC-кривой (от англ. area under the curve, AUC), которая может принимать значения от 0 до 1. Чем больше AUC, тем выше диагностическая точность лабораторного теста: высокая —  $> 0,90$ ; средняя —  $0,70-0,90$ ; низкая —  $0,50-0,70$ ; отсутствует —  $< 0,50$  [22].

Для интерпретации лабораторного теста нужно сравнить его результат с определенным дискриминационным уровнем, пороговым значением (от англ. cut-off, букв. отсечка). В связи с этим на втором этапе для всех показателей рассчитывали оптимальное пороговое значение, которое дифференцирует пациентов с ТБИ и без ТБИ, а также соответствующее ему сочетание чувствительности (Se) и специфичности (Sp) диагностического теста:

$$Se = IP / (IP + LO)$$

и

$$Sp = IO / (IO + ЛП),$$

где ИП — истинноположительный, ЛП — ложноположительный, ЛО — ложноотрицательный, ИО — истинноотрицательный результат теста.

Вычисление оптимального порогового значения проводили с помощью двух методов одновременно. Согласно первому методу, оптимальное пороговое значение рассчитывается как минимальное значение выражения  $[(1 - Se)^2 + (1 - Sp)^2]$  [23]. Графически это выглядит как сочетание Se и Sp, наиболее близко расположенное

к точке (0;1) ROC-кривой на диаграмме. Второй метод — расчет оптимального порогового значения с помощью Youden index [23]. Согласно этому методу, оптимальному пороговому значению соответствует максимальное значение выражения  $(Se + Sp - 1)$ . На диаграмме — это максимальное расстояние по вертикали между ROC-кривой и референсной штрих-линией.

С помощью значений Se и Sp рассчитывали отношение правдоподобия (ОП) положительного и отрицательного результатов теста ( $ОП_{пол}$  и  $ОП_{отр}$ ):

$$ОП_{пол} = Se / (1 - Sp)$$

и

$$ОП_{отр} = (1 - Se) / Sp.$$

$ОП_{пол}$  показывает, во сколько раз положительный результат теста более вероятен у лица с заболеванием (ТБИ) по сравнению с лицом, у которого нет заболевания (без ТБИ). И, наоборот,  $ОП_{отр}$  свидетельствует о том, во сколько раз отрицательный результат теста более вероятен у лица без ТБИ по сравнению с пациентом с ТБИ.

Вероятность наличия у пациента ТБИ до получения результата лабораторного теста определяли как претестовую (ПреВ). Претестовая вероятность зависит от ряда факторов: данных анамнеза, результатов медицинского осмотра, квалификации врача, распространенности заболевания в регионе, профиля медицинского учреждения (поликлиника, больница, стационар и т.п.).

Учитывая, что посттестовые шансы (ПостШ) наличия заболевания у пациента зависят от претестовых шансов (ПреШ) и ОП лабораторного теста [24], для исследованных показателей ПостШ рассчитывали по формуле:

$$ПостШ = ПреШ \times ОП.$$

ПреШ рассчитывали по формуле:

$$ПреШ = ПреВ / (1 - ПреВ).$$

Далее ПостШ конвертировали в посттестовую вероятность (ПостВ) по формуле:

$$ПостВ = ПостШ / (1 - ПостШ).$$

#### **Этическая экспертиза**

Проведение исследования одобрено Локальным независимым этическим комитетом при НЦЗД, протокол № 11 от 14.11.2011 г.

#### **Статистический анализ**

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета статистических программ SPSS 20 (IBM, США). Для количественных параметров вычисляли медиану (25-й; 75-й процентиля). Сравнение лабораторных показателей проводили с помощью критерия Манна–Уитни, различия считали значимыми при

$p < 0,05$ . Для значений AUC, ОП и ПостВ вычисляли 95% доверительный интервал (95% ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В исследование включены результаты обследования 306 детей в возрасте младше 5 лет. При обследовании в отделении ТБИ была верифицирована у 54 (17,6%) пациентов. Распределение пациентов по группам (с/без ТБИ), возрасту, полу, длительности лихорадки, а также структура окончательных клинических диагнозов представлены в табл. 1.

Основные результаты исследования

Значения всех исследованных лабораторных показателей у пациентов с/без ТБИ колебались в широких пределах. Однако было установлено, что показатели статистически значимо отличаются между двумя группами (рис. 1).

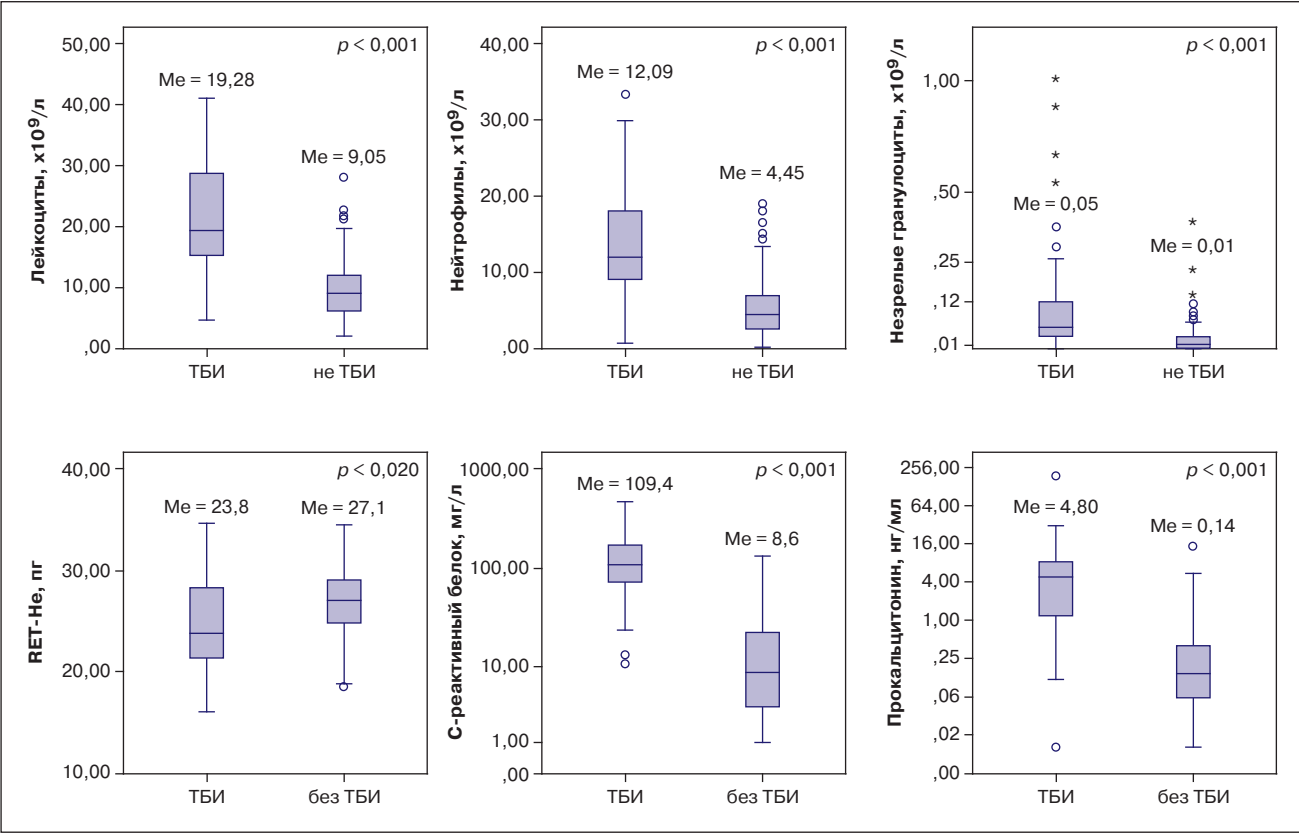
Диагностическая точность (AUC) исследованных маркеров при выявлении ТБИ представлена на рис. 2 и в табл. 2. AUC для СРБ значимо отличалась от AUC прокальцитонина ( $p = 0,017$ ), лейкоцитов ( $p = 0,003$ ), нейтрофилов ( $p = 0,005$ ), незрелых гранулоцитов и RET-He ( $p < 0,001$ ). В табл. 2 также представлены оптимальные пороговые

Таблица 1. Данные пациентов (n = 306), включенных в исследование

| Показатели                      | ТБИ (+), n = 54 | ТБИ (-), n = 252 | p     |
|---------------------------------|-----------------|------------------|-------|
| Возраст, мес                    | 26 (10; 37)     | 22 (13; 36)      | 0,914 |
| Девочки, абс. (%)               | 28 (52)         | 105 (42)         | 0,171 |
| Длительность лихорадки, сут     | 3 (2; 4)        | 2 (1; 3)         | 0,091 |
| Окончательный диагноз, абс. (%) |                 |                  |       |
| • ИМП                           | 27 (8,8)        | -                | -     |
| • Пневмония                     | 13 (4,2)        | -                | -     |
| • Бактериемия                   | 14 (4,6)        | -                | -     |
| • Бронхит                       | -               | 20 (6,5)         | -     |
| • Гастроэнтерит                 | -               | 28 (9,2)         | -     |
| • Острый назофарингит           | -               | 204 (66,7)       | -     |

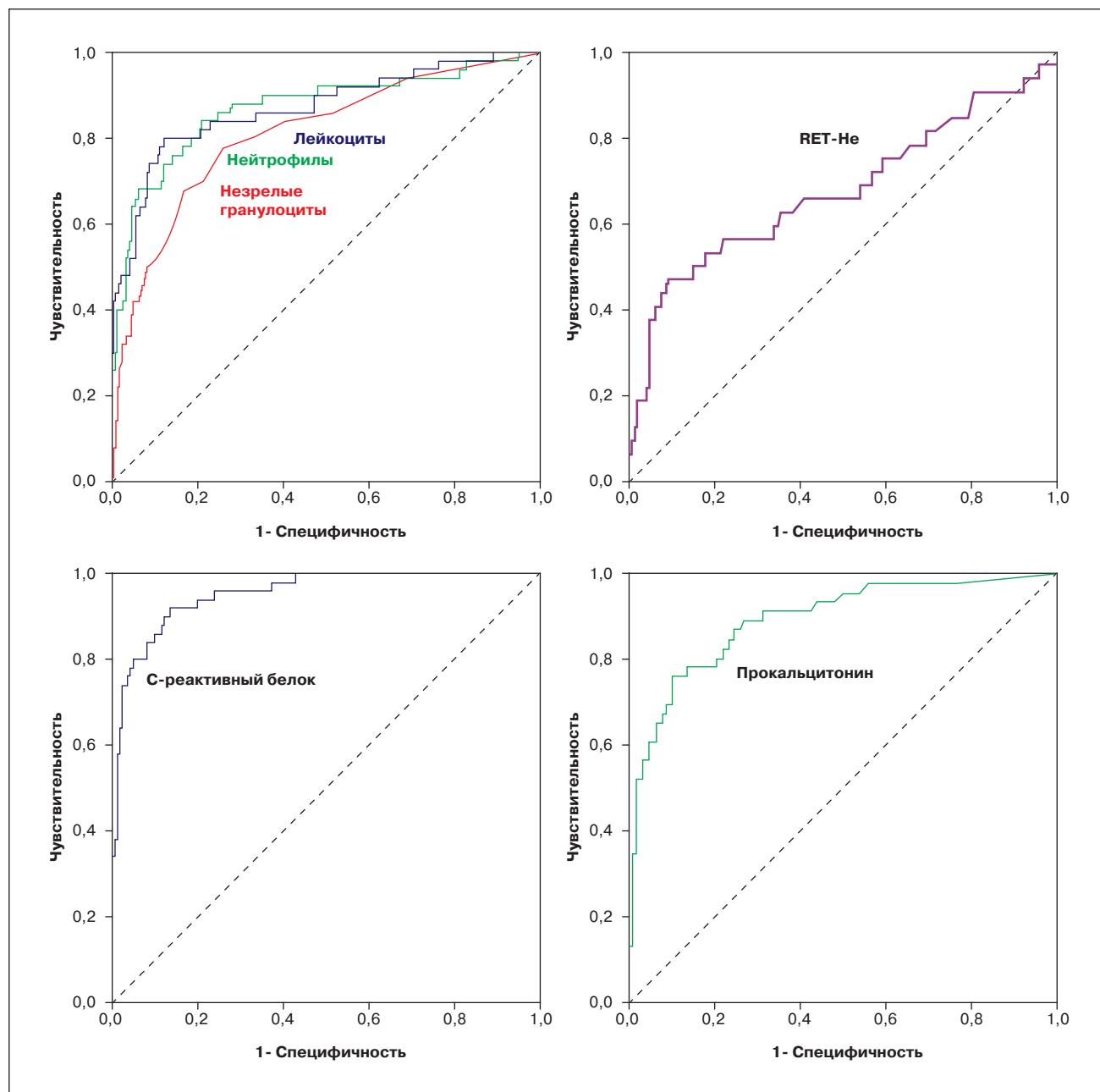
Примечание. ТБИ (+) — группа пациентов с подтвержденной тяжелой бактериальной инфекцией, ТБИ (-) — группа пациентов без тяжелой бактериальной инфекции, ИМП — инфекции мочевыводящих путей.

Рис. 1. Показатели гемограммы и сывороточные маркеры воспаления у пациентов с/без тяжелой бактериальной инфекции



Примечание. ТБИ — тяжелая бактериальная инфекция, Me — медиана. Здесь и далее (на рис. 2): RET-He — эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах.

**Рис. 2.** ROC-кривые показателей гемограммы и сывороточных маркеров воспаления при выявлении тяжелой бактериальной инфекции



Примечание. Диагональная штрих-линия разделяет график на участок с  $AUC < 0,50$  (под штрих-линией) и  $AUC \geq 0,50$ .

**Таблица 2.** Результаты ROC-анализа лабораторных показателей для выявления тяжелой бактериальной инфекции

| Показатель                                   | Оптимальное пороговое значение | Se (%) | Sp (%) | AUC (95% ДИ)     |
|--|--------------------------------|--------|--------|------------------|
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$            | 14,16                          | 79     | 88     | 0,88 (0,82–0,94) |
| Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$           | 7,73                           | 83     | 79     | 0,87 (0,81–0,93) |
| Незрелые гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,03                           | 70     | 78     | 0,81 (0,74–0,88) |
| RET-He, пг                                   | 24,8                           | 56     | 75     | 0,66 (0,55–0,78) |
| СРБ, мг/л                                    | 37                             | 90     | 86     | 0,95 (0,92–0,98) |
| ПКТ, нг/мл                                   | 0,95                           | 76     | 87     | 0,89 (0,84–0,95) |

Примечание. Здесь и далее (в табл. 3–5): RET-He — эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах, СРБ — С-реактивный белок, ПКТ — прокальцитонин.

значения для всех изученных показателей и соответствующие им значения Se и Sp. Так, например, оптимальным сочетанием Se (90%) и Sp (86%) для СРБ обладало значение на уровне 37 мг/л. Это означает, что у 90% пациентов с ТБИ значения СРБ будут  $\geq 37$  мг/л, а у 86% пациентов без ТБИ они будут  $< 37$  мг/л.

Вероятность наличия или отсутствия ТБИ у конкретного пациента оценивали путем объединения ОП лабораторного теста с величиной претестовой вероятности. Для оптимальных пороговых значений всех исследованных показателей были рассчитаны ОП<sub>пол</sub> и ОП<sub>отр</sub>. Положительный результат теста приводил к повышению посттестовой вероятности ТБИ, а отрицательный результат — к ее снижению (табл. 3).

Для каждого показателя была проведена оценка посттестовой вероятности с учетом пороговых значений,

позволяющих диагностировать ТБИ с высокой (95%) специфичностью (табл. 4) и чувствительностью (табл. 5).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании частота встречаемости ТБИ составила 17,6%. Такие же результаты были получены P.N. Pulliam и соавт. [25]. По данным исследования лабораторных маркеров ТБИ у детей с лихорадкой в возрасте от 1 до 36 мес, частота встречаемости ТБИ составила 29% [26]. Распространенность и трудности диагностики ТБИ у пациентов с фебрильной лихорадкой указывают на необходимость изучения лабораторных маркеров бактериального воспаления в различных условиях оказания медицинской помощи детям.

Диагностическая точность СРБ при дифференциальной диагностике ТБИ и главным образом небактериальных

**Таблица 3.** Диагностическая значимость лабораторных показателей при выявлении тяжелой бактериальной инфекции (претестовая вероятность ТБИ = 17,6%)

| Показатели                             | Оптимальное пороговое значение | ОП <sub>пол</sub> (95% ДИ) | ОП <sub>отр</sub> (95% ДИ) | Посттестовая вероятность ТБИ, % (95% ДИ) |               |
|--|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|--|---------------|
|  |                                |                            |                            | Результат (+)                            | Результат (-) |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л            | 14,16                          | 6,5 (4,5–9,3)              | 0,24 (0,14–0,40)           | 59 (50–67)                               | 5 (3–8)       |
| Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л           | 7,73                           | 4,0 (3,1–5,3)              | 0,21 (0,12–0,39)           | 47 (40–54)                               | 4 (3–8)       |
| Незрелые гранулоциты, $\times 10^9$ /л | 0,03                           | 3,3 (2,4–4,4)              | 0,38 (0,25–0,59)           | 42 (35–49)                               | 8 (5–11)      |
| RET-He, пг                             | 24,8                           | 2,2 (1,5–3,4)              | 0,58 (0,39–0,88)           | 33 (24–43)                               | 11 (8–16)     |
| СРБ, мг/л                              | 37                             | 6,9 (4,6–10,5)             | 0,11 (0,05–0,26)           | 70 (60–78)                               | 4 (2–8)       |
| ПКТ, нг/мл                             | 0,95                           | 5,7 (3,6–9,1)              | 0,28 (0,16–0,46)           | 68 (57–77)                               | 9 (6–15)      |

Примечание. Для всех тестов (кроме RET-He) результат положительный, если значение  $\geq$  порогового значения, и отрицательный, если значение  $<$  порогового значения. Для RET-He — наоборот.

**Таблица 4.** Диагностическая значимость лабораторных показателей для подтверждения тяжелой бактериальной инфекции: пороговые значения, соответствующие 95% специфичности (претестовая вероятность ТБИ = 17,6%)

| Показатель и пороговое значение (95% Sp)        | ОП <sub>пол</sub> (95% ДИ) | Посттестовая вероятность ТБИ положительного результата теста, % (95% ДИ) |
|---|----------------------------|--|
| Лейкоциты $\geq 17,10 \times 10^9$ /л           | 12,1 (6,9–21,4)            | 73 (60–82)   |
| Нейтрофилы $\geq 10,80 \times 10^9$ /л          | 12,1 (6,9–21,4)            | 73 (60–82)   |
| Незрелые гранулоциты $\geq 0,07 \times 10^9$ /л | 5,2 (3,3–8,0)              | 53 (42–64)   |
| RET-He $\leq 21,7$ пг                           | 7,5 (3,2–17,4)             | 62 (41–79)   |
| СРБ $\geq 69$ мг/л                              | 17,2 (8,2–35,9)            | 85 (73–92)   |
| ПКТ $\geq 2,80$ нг/мл                           | 12,9 (5,7–29,1)            | 83 (68–91)   |

**Таблица 5.** Диагностическая значимость лабораторных показателей для исключения тяжелой бактериальной инфекции: пороговые значения, соответствующие 95% чувствительности (претестовая вероятность ТБИ = 17,6%)

| Показатель и пороговое значение (95% Se)     | ОП <sub>отр</sub> (95% ДИ) | Посттестовая вероятность ТБИ отрицательного результата теста, % (95% ДИ) |
|--|----------------------------|--|
| Лейкоциты $< 6,72 \times 10^9$ /л            | 0,13 (0,03–0,50)           | 3 (1–10)   |
| Нейтрофилы $< 2,2 \times 10^9$ /л            | 0,20 (0,05–0,79)           | 4 (1–15)   |
| Незрелые гранулоциты $< 0,02 \times 10^9$ /л | 0,30 (0,17–0,52)           | 6 (4–10)   |
| RET-He $> 32,6$ пг                           | 0,87 (0,11–7,18)           | 16 (2–61)  |
| СРБ $< 25$ мг/л                              | 0,08 (0,03–0,24)           | 3 (1–7)  |
| ПКТ $< 0,14$ нг/мл                           | 0,09 (0,02–0,34)           | 3 (1–11)   |



инфекций оказалась лучшей среди исследованных нами маркеров. Эффективность оценки концентрации СРБ у лихорадящих детей младше 3 лет с подозрением на ТБИ была показана и другими авторами [25]. Результаты проведенного нами исследования указывают на то, что положительный результат СРБ ( $\geq 37$  мг/л) повышает вероятность выявления ТБИ у пациента до 70%, а отрицательный результат ( $< 37$  мг/л) снижает вероятность наличия ТБИ у пациента до 4%. D.J. Isaacsman и соавт. в своей работе по оценке диагностической точности СРБ у детей с ТБИ зафиксировали близкое пороговое значение для этого маркера — 44 мг/л ( $Se = 63\%$  и  $Sr = 81\%$ ) [27].

По нашим данным, оптимальное пороговое значение ПКТ при дифференциальной диагностике ТБИ у детей младше 5 лет составило 0,95 нг/мл. В других исследованиях по изучению диагностических характеристик лабораторных тестов при ТБИ у детей младше 3 лет пороговое значение варьировало от 0,5 до 0,9 нг/мл [20, 28].

В ряде работ продемонстрировано, что СРБ уступает по чувствительности и специфичности ПКТ в диагностике ТБИ у лихорадящих детей при аутоиммунных заболеваниях [29] и нейтропении [30]. Кроме того, С. Luaces-Cubells и соавт. сравнили диагностическую ценность ПКТ и СРБ у 868 детей младше 36 мес с лихорадкой без очага инфекции. Встречаемость ТБИ составила 1,7% [31]. Оптимальное пороговое значение ПКТ для ТБИ составило 0,9 нг/мл ( $OP_{пол} = 9,13$ ,  $OP_{отр} = 0,15$ ), пороговое значение СРБ — 80 мг/л ( $OP_{пол} = 6,45$ ,  $OP_{отр} = 0,7$ ). Особый интерес при сравнении диагностической точности ПКТ и СРБ вызывают результаты обследования 275 пациентов с длительностью лихорадки менее 8 ч. Проведение терапии именно в этот временной интервал характеризуется наилучшим результатом при лечении сепсиса, менингита, пиелонефрита. Диагностическая точность ПКТ в этой группе пациентов была значимо выше по сравнению с СРБ —  $AUC = 0,97$  (95% ДИ 0,94–0,99) [31].

Проведенный нами анализ совпадений результатов СРБ и ПКТ у детей с инфекционной лихорадкой показал, что у 9 из 11 пациентов с ТБИ при  $СРБ \geq 37$  мг/л уровень ПКТ был  $< 0,95$  нг/мл. При этом только у 1 из 35 пациентов без ТБИ при  $СРБ < 37$  мг/л содержание ПКТ составляло  $\geq 0,95$  нг/мл. Вероятно, это связано с тем, что уровень ПКТ в крови максимально повышается через 2–4 ч после бактериального заражения, в то время как концентрация СРБ достигает максимума в крови через 12–24 ч [32]. В нашей работе медиана длительности лихорадки на момент взятия крови составила 2 сут (разброс значений от 1 до 6 сут). Возможно, именно этот факт объясняет то, что величины  $AUC$ ,  $OP_{пол}$  и  $OP_{отр}$  были выше у СРБ по сравнению с ПКТ (см. табл. 2, 3).

Полученное в нашей когорте пациентов оптимальное пороговое значение лейкоцитов  $14,16 \times 10^9$ /л соответствовало уровню лейкоцитоза для возрастной группы младше 5 лет [33]. Близкие оценки пороговых значений ( $15,00 \times 10^9$ /л) продемонстрированы в нескольких публикациях, посвященных сравнению диагностической точности показателей гемограммы с СРБ при выявлении ТБИ у детей в возрасте от 1 до 36 мес

[25, 31]. В работе С. Luaces-Cubells и соавт. пороговому значению лейкоцитов  $15,00 \times 10^9$ /л соответствовали  $OP_{пол} = 1,62$  и  $OP_{отр} = 0,8$  [31]. В нашей выборке пациентов число лейкоцитов обладало большей диагностической пользой: лейкоцитозу  $\geq 14,16 \times 10^9$ /л соответствовали  $OP_{пол} = 6,5$  и  $OP_{отр} = 0,24$  (см. табл. 3).

Оптимальное пороговое значение числа нейтрофилов в нашем исследовании составило  $7,73 \times 10^9$ /л, что несколько ниже результатов, полученных в работах, направленных на изучение диагностической точности лабораторных маркеров при ТБИ —  $10 \times 10^9$ /л [20, 27]. При этом результаты анализа числа нейтрофилов ниже оптимального порогового значения, зафиксированного нами, укладывались в референсный интервал числа нейтрофилов для возрастной группы детей от 1 года до 5 лет, но существенно превышали верхнюю границу референсного интервала для детей в возрасте до 1 года [34].

Результаты проведенного исследования указывают на хорошую диагностическую значимость определения числа незрелых гранулоцитов, особенно для исключения ТБИ у детей с фебрильными инфекциями (см. табл. 3).

В число потенциальных маркеров для дифференциальной диагностики ТБИ мы включили RET-He. Этот выбор был основан на данных литературы, которые характеризуют RET-He как чувствительный индикатор изменения обмена железа на фоне воспаления [33]. В ответ на провоспалительные сигналы различной природы за счет увеличения продукции гепцидина (одного из главных регуляторов метаболизма железа) происходит депонирование железа в мононуклеарных фагоцитах [35]. Это ведет к снижению его доступности для эритропоэза, что немедленно отражается на гемоглобинизации ретикулоцитов и снижает уровень RET-He. По нашим данным, диагностическая точность RET-He при дифференциальной диагностике ТБИ оказалась скромнее по сравнению с другими исследованными лабораторными маркерами. Вместе с тем определение RET-He у пациентов с ТБИ может оказаться полезным при оценке эффективности проводимого лечения. Так, M. Schoorl и соавт. показали динамичность изменения RET-He при лечении антибактериальными препаратами [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования установлены пороговые значения для содержания СРБ, ПКТ, числа лейкоцитов, нейтрофилов, незрелых гранулоцитов и эквивалента концентрации гемоглобина в ретикулоцитах. Эти данные позволяют оценить влияние результата лабораторного исследования на посттестовую вероятность ТБИ у конкретного пациента. Многоуровневая оценка посттестовой вероятности ТБИ в зависимости от результата лабораторного исследования может быть использована при принятии решения о тактике лечения детей с лихорадкой без очага инфекции. Показано, что из изученных лабораторных маркеров наибольшей диагностической точностью при дифференциальной диагностике ТБИ у детей с длительностью лихорадки без очага инфекции 2 (1; 3) дня обладает исследование уровня СРБ.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Girodias JB, Bailey B. Approach to the febrile child: A challenge bridging the gap between the literature and clinical practice. *Paediatr Child Health*. 2003;8:76–82.
2. Баранов А.А. Лихорадочные синдромы у детей. Под ред. АА Баранова, ВК Таточенко, МД Бакрадзе. М.: Союз педиатров России. 2011.25 с.
3. Hay AD, Heron J, Ness A. ALSPAC study team. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam. Pract.* 2005;22:367–374.
4. Craig JC, Williams GJ, Jones M, Codarini M, Macaskill P, Hayen A et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15781 febrile illnesses. *BMJ*. 2010;340:1594.
5. Galetto-Lacour A, Gervais A. Identifying severe bacterial infection in children with fever without source. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2010;8(11):1231–1237.
6. Trainor JL, Hampers LC, Krug SE, Listernick R. Children with first time simple febrile seizures are at low risk of serious bacterial illness. *Acad Emerg Med*. 2001;8(8):781–787.
7. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med*. 2000;36(6):602–614.
8. Baraff LJ. Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever. *Ann Emerg Med*. 2003;42(4):546–549.
9. Schouten JA, Prins JM, Bonten M, Degener JE, Janknegt R, Hollander JM et al. Optimizing the antibiotics policy in the Netherlands. VIII. Revised SWAB guidelines for antimicrobial therapy in adults with community acquired pneumonia. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149(45):2495–2500.
10. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, Ferech M. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2008 Nov;14(11):1722–30.
11. Greenhow TL, Hung YY, Herz AM. Changing epidemiology of bacteremia in infants aged 1 week to 3 months. *Pediatrics*. 2012;129(3):590–596.
12. Waddle E, Jhaveri R. Outcomes of febrile children without localizing signs after pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Dis Child*. 2009;94(2):144–147.
13. Wilkinson M, Bulloch B, Smith M. Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the post pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med*. 2009;16(3):220–225.
14. Bass JW, Steele RW, Wittler RR, Weiss ME, Bell V, Heisser AH et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(6):466–473.
15. Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, Bachur RG. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Acad Emerg Med*. 2007;14(3):243–249.
16. Bonadio WA. The history and physical assessments of the febrile infant. *Pediatr Clin North Am*. 1998;45(1):65–77.
17. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, Dolan TF, Forsyth BW, DeWitt TG et al. Observation scale to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics*. 1982;70(5):802–809.
18. McCarthy PL, Lembo RM, Baron MA, Fink HD, Cicchetti DV. Predictive value of abnormal physical examination findings in ill appearing and well appearing febrile children. *Pediatrics*. 1985;76(2):167–171.
19. Elhassanien AF, Hesham AA, Alrefae F. Fever without source in infants and young children: dilemma in diagnosis and management. *Risk Manag Healthc Policy*. 2013;6:7–12.
20. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):672–677.
21. Weimann A, Weimann K, Lun A. Laboratory haematological changes in the field of intensive care medicine — the extended differential blood count. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2009;44(3):164–170.
22. Fischer JE, Bachmann LM, Jaeschke R. A readers' guide to the interpretation of diagnostic test properties: clinical example of sepsis. *Intens Care Med*. 2003;29(7):1043–1051.
23. Perkins NJ, Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of 'optimal' cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristics curve. *Am J Epidemiol*. 2006;163:670–675.
24. Attia J. Moving beyond sensitivity and specificity: using likelihood ratios to help interpret diagnostic tests. *Austr Prescr*. 2003;26(5):111–113.
25. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics*. 2001;108(6):1275–1279.
26. Galetto-Lacour A, Zamora SA, Gervais A. Bedside procalcitonin and C-reactive protein tests in children with fever without localizing signs of infection seen in a referral center. *Pediatrics*. 2003;112(5):1054–1060.
27. Isaacman DJ, Burke BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(9):905–909.
28. Lacour AG, Gervais A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, Suter S. Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs. *Eur J Pediatr*. 2001;160(2):95–100.
29. Wu JY, Lee SH, Shen CJ, Hsieh YC, Yo PH, Cheng HY et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3034–3042.
30. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(7):539–544.
31. Luaces-Cubells C, Mintegi S, Garcia-Garcia JJ, Astobiza E, Garrido-Romero R, Velasco-Rodriguez J, Benito J. Procalcitonin to detect invasive bacterial infection in non-toxic-appearing infants with fever without apparent source in the emergency department. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(6):645–647.
32. van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(10):620–630.
33. Баранов АА, Семикина ЕЛ, Мельничук ОС, Гордеева ОБ, Намазова-Баранова ЛС, Морозова НА, Кожевникова ОВ, Геворкян АК, Маянский НА. Показатели ретикулоцитарных индексов у здоровых детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010;2(4):17–21.
34. Маянский НА, Балабанов АС, Копыльцова ЕА, Лукоянова ОЛ, Мельничук ОС, Блинова ТА, Семикина ЕЛ. Референсные интервалы лейкоцитов и тромбоцитов у детей, полученные с помощью автоматического гематологического анализатора. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2011;3(6):5–10.
35. Маянский НА, Семикина ЕЛ. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009;1(1):18–23.
36. Schoorl M, Snijders D, Schoorl M, Boersma WG, Bartels PC. Temporary impairment of reticulocyte haemoglobin content in subjects with community acquired pneumonia. *Int J Lab Hematol*. 2012;34(4):390–395.