

© Варфоломєєва Ю.В., Партоєва О.Г., Трюханова Т.І., Терещенко В.В., 2014
УДК 616.988.55+616.321/322-002]-079.4:616.15

Ю.В. Варфоломєєва, О.Г. Партоєва, Т.І. Трюханова, В.В. Терещенко
ДОДАТКОВИЙ МЕТОД ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ
ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ ТА ГОСТРОГО
ТОНЗИЛОФАРИНГІТУ НА ОСНОВІ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ
ДАНИХ

КЗ «Криворізька інфекційна лікарня № 1», КЗ «Криворізький протитуберкульозний диспансер № 2»

Наведено досвід використання співвідношення лімфоцити/лейкоцити крові (L/WCC), рекомендований науковцями з Великобританії під керівництвом D.M. Wolf. Описано співвідношення L/WCC як індикатора при диференційній діагностиці інфекційного мононуклеозу і гострого тонзилофарингіту в практиці інфекційної лікарні. Розраховані індикаторні значення співвідношення L/WCC для різних вікових категорій, підтверджено високу специфічність і чутливість показника співвідношення L/WCC для постановки діагнозу інфекційного мононуклеозу та вирішення питання про необхідність імунологічних досліджень.

Ключові слова: співвідношення лімфоцити/лейкоцити крові, інфекційний мононуклеоз, гострий тонзилофарингіт.

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) є гострим інфекційним лімфопроліферативним захворюванням, актуальність вивчення якого обумовлена широкою циркуляцією збудника серед населення, відсутністю засобів специфічної профілактики та етіотропної терапії, а також особливостями перебігу інфекції у дітей на різних етапах онтогенезу.

Збудником ІМ є вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), що належить до родини *Herpesviridae* (від грецької *herpes* – повзучий). ВЕБ має специфічну тропність до імунокомпетентних клітин.

Збудники гострого тонзилофарингіту (ГТФ) мають бактерійну природу. При бактеріологічному дослідженні матеріалу від хворих на тонзилофарингіт виділяється широкий спектр патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, таких як *Staphylococcus aureus*, *S. haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. viridans*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* та інші.

ІМ, спричинений вірусом Епштейна-Барр, і ГТФ бактерійної природи мають спільні клінічні симптоми: лихоманка, біль у горлі (особливо при ковтанні), гіперемія ротоглотки, гіпертрофія мигдаликів, наявність на них гнійного нальоту, реакція регіонарних лімфовузлів, що ускладнює диференціацію цих захворювань на ранньому етапі.

Орієнтуючись тільки на клінічні ознаки, навіть досвідчені лікарі можуть зустрітися з труднощами, пов'язаними з диференційною діагностикою.

Традиційним способом лабораторної діагностики ІМ є виявлення атипівних мононуклеарів у периферичній крові. Ці зміни відображають сутність хвороби та її найменування.

Вважається, що для постановки діагнозу ІМ досить виявлення 10-20 % атипівних мононуклеарів [1]. Відсутність же атипівних мононуклеарів при характерних клінічних проявах захворювання не суперечить передбачуваному діагнозу, оскільки їх поява в периферичній крові може затримуватися до кінця 2-3-го тижня хвороби. Питання про атипівні мононуклеари становить інтерес ще й у тому плані, що атипівні мононуклеари (реактивні лімфоцити) можуть бути виявлені і при інших захворюваннях (гепатит, кір, краснуха, паротитна інфекція, токсоплазмоз, вітряна віспа, ГРВІ тощо) і навіть у здорових дітей. Деякі автори вказують, що атипівні мононуклеари спостерігаються тільки у 6 % хворих ІМ [2].

Такі суперечливі дані з приводу присутності та кількості атипівних мононуклеарів пояснюються тим, що при їх виявленні має місце суб'єктивний підхід, різний досвід лікарів-лаборантів. До того ж гематологічні аналізатори не диференціюють атипівні мононуклеари, що зменшує діагностичну цінність їх виявлення в діагностиці ІМ.

Сучасні імунобіологічні методи включають виявлення у сироватці крові хворого специфічних антитіл, характерних для гострої фази ІМ: імуноглобуліни

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

класів G і M (IgG та IgM) до капсидних антигенів ВЕБ та IgG до ранніх антигенів вірусу методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Імунологічна діагностика у молодшій віковій групі дещо ускладнена внаслідок особливостей реактивності їх організму. У дітей в ранньому віці, внаслідок неповного розвитку механізму вироблення антитіл, може бути слабка імунна відповідь, тому висока ймовірність отримання хибно негативних результатів при проведенні імунологічних досліджень.

Специфічна діагностика ІМ методом полімеразної ланцюгової реакції є досить дорогим і не завжди доступним методом.

Тому актуальним є пошук і розробка нових простих і ефективних методів диференційної діагностики ІМ, одним з яких і є використання запропонованого вченими з Великобританії на чолі з Wolf D.M. [3] показника співвідношення числа лімфоцитів до загального числа лейкоцитів L/WCC для диференційної діагностики ІМ і ГТФ.

Автори рекомендують використовувати співвідношення L/WCC, що перевищує 0,35, як індикатор виявлення ІМ та вказують на необхідність дослідження на специфічні антитіла і пропонують проводити по-

дальші вивчення цього методу, щоб встановити його справжню чутливість і специфічність.

Метою роботи було дослідження можливості застосування для диференційної діагностики ІМ і ГТФ співвідношення L/WCC і встановлення чутливості і специфічності цього методу при рутинному дослідженні крові у пацієнтів різного віку. Ретроспективно було проаналізовано результати лабораторних аналізів, взятих при госпіталізації в стаціонар у 314 пацієнтів з ІМ та 350 пацієнтів з ГТФ.

Пацієнти і методи

Пацієнти в кожній групі були розподілені за віком (табл. 1), для виключення впливу на результати наявності у дітей «фізіологічного лімфоцитозу».

Діагноз встановлювали на підставі загальноприйнятих досліджень – клінічних, гематологічних та імунологічних.

Ідентифікація ВЕБ ґрунтувалася на виявленні IgG до раннього антигену ВЕБ (діагностика гострої стадії інфекції) імуноферментним методом, з використанням тест-системи “ВектоВЕБ-ЕА-IgG” (ЗАТ “Вектор-Бест”, Новосибірськ). Антитіла були виявлені у всіх пацієнтів з ІМ.

Таблиця 1

Склад груп обстежених пацієнтів

Група за віком	Хворі на ГТФ		Хворі на ІМ		p
	n	Вік M(s)	n	Вік M(s)	
I (1-2 роки)	69	1,93 (0,52)	86	1,94 (0,53)	>0,05
II (3-6 років)	84	4,19 (1,01)	82	4,07 (1,02)	>0,05
III (7-15 років)	89	11,90 (2,44)	70	10,6 (3,06)	<0,05
IV (16 і >)	108	23,05 (6,28)	76	25,1 (10,4)	>0,05

Серед збудників бактерійного ГТФ стафілококи склали 27,3 % загальної кількості виділених патогенів, стрептококи – 70,6 %, неферментуючі бактерії – 0,3 %, ентеробактерії – 1,6 %. Слід зазначити, що з усіх виділених стафілококів переважну більшість склали бактерії виду *S. aureus* – 85,5 % від загальної кількості виділених стафілококів, а серед стрептококів домінує *S. pneumoniae* – 76,1 % усіх виділених стрептококів. Дані були зібрані та зіставлені з використанням програми Microsoft Excel. Для всіх наявних вибірок даних перевірена гіпотеза нормальності розподілу. Зіставлення медіан і процентилів з середніми і стандартними відхиленнями показало, що розподіл близький до нормального. Для опису кожної вибірки обчислювали середньовибірочні характеристики: M – середнє арифметичне; s – середнє квадратичне відхилення; m – помилка середнього; n – число досліджень. Перевірка гіпотези про

рівність середніх вибірових величин здійснювалась з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналізуючи отримані дані, ми прийшли до висновку, що середній показник загального числа лейкоцитів був значно вищий в групі пацієнтів ГТФ порівняно з групою пацієнтів з ІМ ($p < 0,05$) в I, II і IV вікових групах. У пацієнтів з ІМ відзначали максимально значуще ($p < 0,001$) підвищення вмісту лімфоцитів і максимально значуще ($p < 0,001$) зниження вмісту нейтрофілів, порівняно з хворими на ГТФ у всіх вікових групах (табл. 2).

Отримані результати показали, що атипіві мононуклеари виявлялися в мазках крові у 78 % пацієнтів, інфікованих ВЕБ. При цьому такі клітини в мазку кількістю до 10 % виявлено у 7,8 % пацієнтів, в ме-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Гематологічні показники у хворих на ГТФ і ІМ

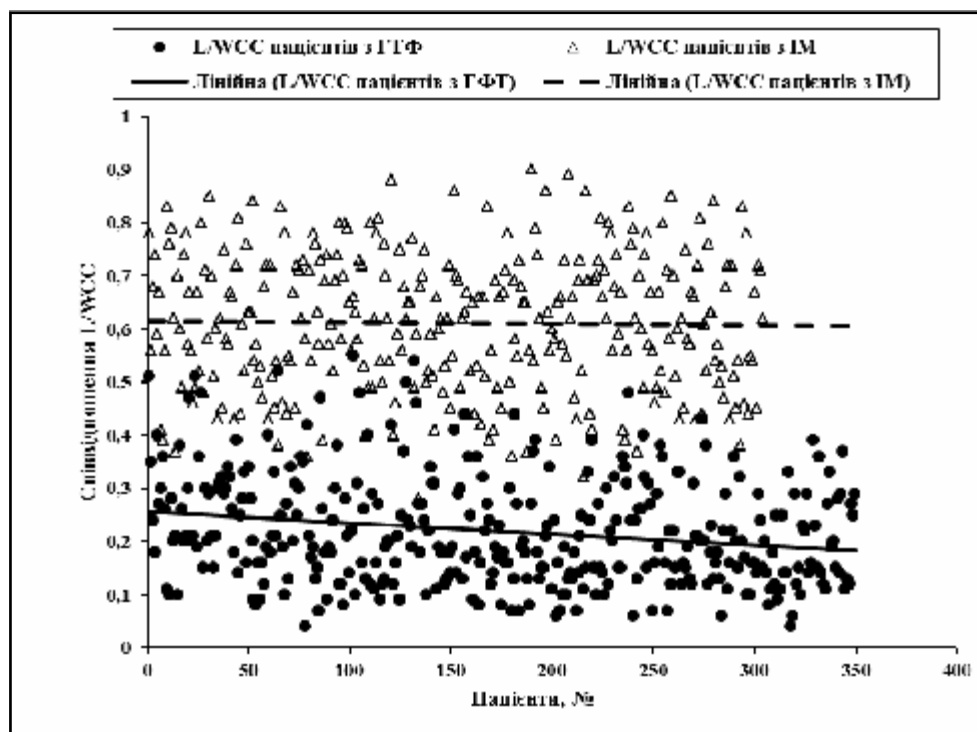
Показник	Група	Пацієнти з ГТФ		Пацієнти з ІМ		p
		M±m	min-max	M±m	min-max	
кількість лейкоцитів, (WCC), Т/л	I	12,39±0,76	3,1-43,2	10,70±0,57	3,1-29,2	<0,01
	II	11,00±0,47	2,5-22,0	9,29±0,53	1,8-32,7	<0,05
	III	8,89±0,43	3,1-19,9	7,74±0,48	3,0-23,0	>0,05
	IV	9,94±0,47	3,0-26,2	7,81±0,42	2,6-18,7	<0,01
лімфоцити, (L), Т/л	I	3,05±0,23	0,75-12,62	7,12±0,42	0,50-7,94	<0,001
	II	2,37±0,14	0,28-8,65	5,96±0,45	0,72-5,61	<0,001
	III	1,70±0,11	0,40-8,65	4,72±0,32	0,48-11,50	<0,001
	IV	1,78±0,09	0,55-7,40	4,78±0,30	0,55-31,40	<0,001
нейтрофіли, Т/л	I	8,08±0,56	0,08-0,52	2,66±0,16	0,50-7,94	<0,001
	II	7,67±0,40	0,90-17,38	2,57±0,14	0,62-5,81	<0,001
	III	6,36±0,36	1,43-16,10	2,48±0,22	0,48-11,5	<0,001
	IV	7,31±0,41	1,46-20,40	2,41±0,17	0,55-31,4	<0,001
L/WCC	I	0,26±0,01	0,08-0,52	0,66±0,01	0,48-0,91	<0,001
	II	0,23±0,01	0,04-0,50	0,62±0,01	0,28-0,88	<0,001
	III	0,20±0,01	0,06-0,48	0,61±0,02	0,32-0,90	<0,001
	IV	0,20±0,01	0,04-0,43	0,61±0,02	0,37-0,85	<0,001

жах 10-20 % – у 23,3 %, у 67,4 % пацієнтів їх кількість перевищувала 20 %, максимальне значення досягло 78 %.

Виходячи з вищезазначеного, можна відмітити, що зміни в картині крові різноспрямовані і різноманітні. Тому найбільш оптимально здійснювати мо-

ніторинг змін у системі крові, привівши безліч окремих параметрів до єдиного розрахункового показника.

Обчислюючи співвідношення лімфоцити/лейкоцити ми визначили, що співвідношення L/WCC значно вище ($p < 0,001$) у хворих ІМ у порівнянні з ГТФ (мал. 1).



Мал. 1. Діаграма розсіювання показника співвідношення L/WCC та лінійні лінії тренду в обстежених пацієнтів.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

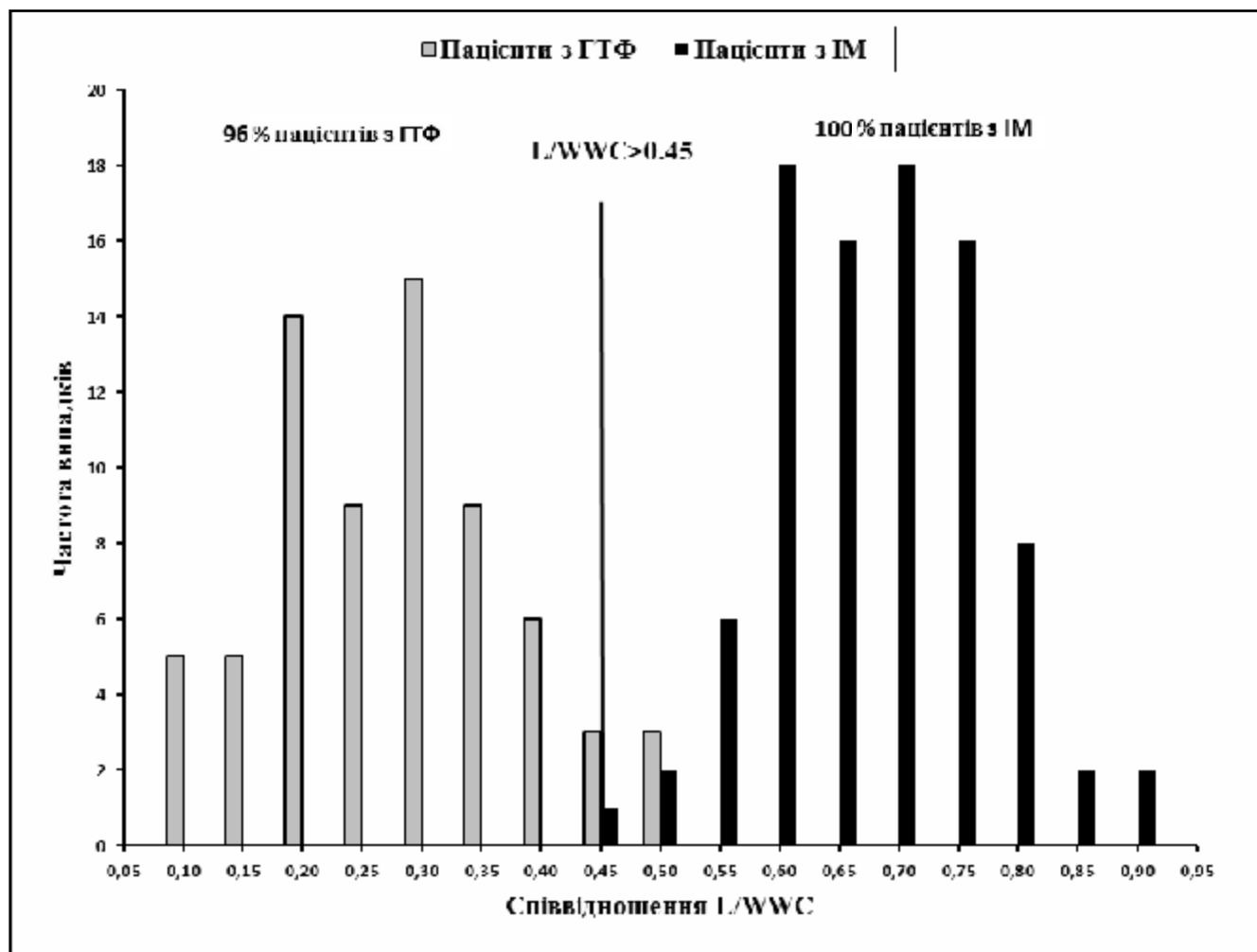
Аналіз відмінностей співвідношення L/WCC між віковими групами хворих ІМ і ГТФ показав, що співвідношення L/WCC групи I статистично значимо відрізняється ($p < 0,05$) від інших вікових груп II, III, IV. Відмінності між групами II, III, IV статистично не достовірні ($p > 0,05$), тому вони були об'єднані в одну загальну групу і індикаторні значення співвідношення L/WCC розраховувалися окремо для пацієнтів 1-2 років (I група) і пацієнтів від 3 років і старше (II, III, IV групи).

Середній показник співвідношення L/WCC був достовірно вище ($p < 0,001$) у групі пацієнтів з інфекційним мононуклеозом порівняно з групою пацієнтів

з гострим тонзилофарингітом (0,66 проти 0,26) у дітей 1-2 років і (0,61 проти 0,21) у пацієнтів від 3 років і старше.

Індикаторним значенням співвідношення L/WCC для постановки діагнозу ІМ для дітей 1-2 років є співвідношення L/WCC більше за 0,45, а для пацієнтів від 3 років і старше – L/WCC більше за 0,40.

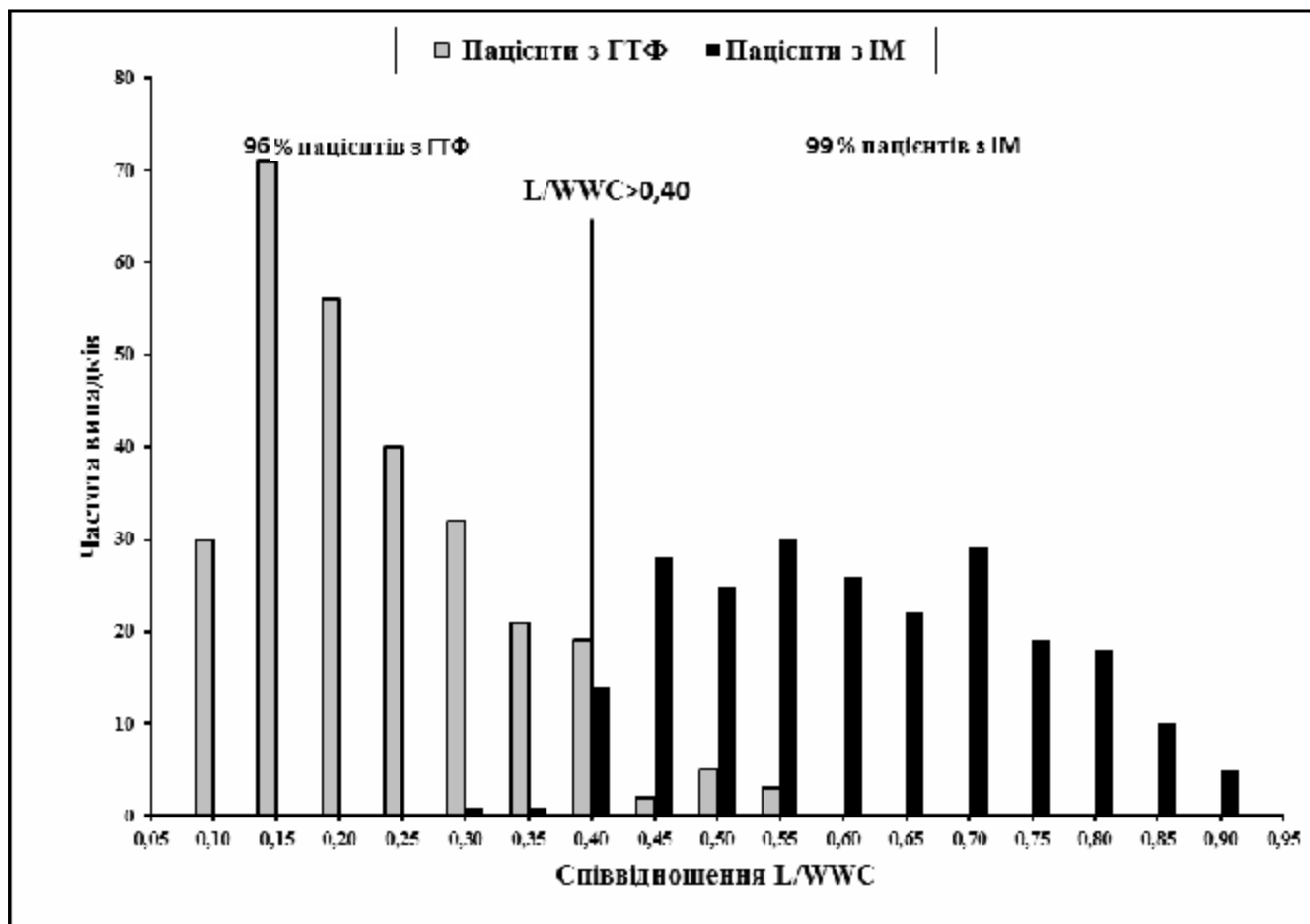
Специфічність і чутливість показника співвідношення L/WCC щодо постановки діагнозу ІМ для групи пацієнтів 1-2 років склали відповідно 95 % і 100 % (мал. 2), для групи пацієнтів від 3 років і старше – 96 % і 99 % (мал. 3).



Мал. 2. Гістограма розподілу співвідношення L/WCC у хворих на ІМ і ГТФ (пацієнти вікової групи до 2 років).

Різниця в кількісному значенні співвідношення L/WCC в наших дослідженнях і у авторів методики [3] пояснюється тим, що сучасні гематологічні аналізатори при підрахунку кількості лейкоцитів розподіляють ці клітини за обсягом і підраховують кожну

фракцію окремо, але співвідношення розмірів клітин у приладі і в забарвлених мазках крові різне. Автоматизовані методи дають більш високі відносні і абсолютні значення моноцитів (у тому числі і мононуклеарних клітин), ніж ручні методи, внаслідок тенденції



Мал. 3. Гістограма розподілу співвідношення L/WCC у хворих на ІМ і ГТФ (пацієнти вікової групи старше 3 років).

великих моноцитів концентруватися на краї (в не підраховуваній зоні) мазків крові [4]. Авторами методу запропоновано алгоритм диференційної діагностики ІМ і ГТФ [3]. Ми наводимо його з отриманими нами індикаторними співвідношеннями L/WCC (мал. 4).

Висновки

1. Проведені нами дослідження підтвердили, що розрахунок і використання співвідношення L/WCC є перспективним додатковим лабораторним методом, що дозволяє використовувати загальний аналіз крові для диференційної діагностики ІМ і ГТФ з ефективністю близько 100 %.

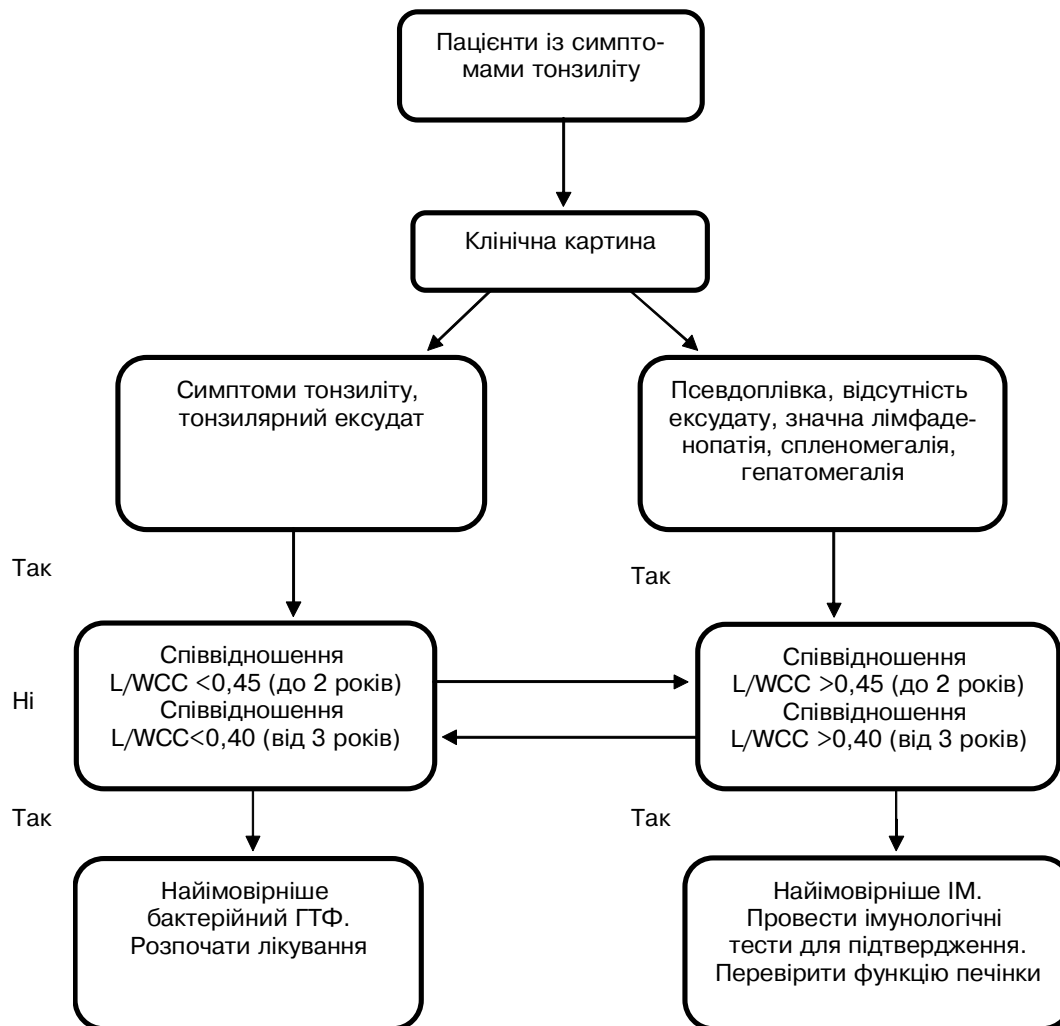
2. Значення показника співвідношення L/WCC вище 0,45 для вікової категорії до 2-х років та вище 0,40 для вікової категорії від 3-х років достовірно дає можливість провести диференційний діагноз між ІМ і ГТФ та розпочати лікування.

3. Показник L/WCC можна використовувати для вирішення питання про необхідність імунологічних досліджень при диференційній діагностиці інфекційного мононуклеозу і гострого тонзилофарингіту.

Література

1. Марінеску Г. Острый инфекционный лимфоцитоз и инфекционный мононуклеоз / Г. Марінеску. – Бухарест: Медичне видавництво, 1961. – 374 с.
2. Таточенко В.К. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение / В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, А.С. Дарманян // Фарматека. – 2009. – № 14. – С. 65-69.
3. Wolf D.M. Lymphocyte-white blood cell count ratio: a quickly available screening tool to differentiate acute purulent tonsillitis from glandular fever / D.M. Wolf, I. Friedrichs, A.G. Toma // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 133, N 1. – P. 61-64.
4. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / ред. Норберт У. Тіца, гл. редактор рус. изд. Меньшиков В.В., пер. с англ. Меньшиков В.В. – 3 изд. – Москва: Лабинформ, 1997. – 942 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 4. Алгоритм диференційної діагностики ГТФ та ІМ з використанням співвідношення L/WCC.

SUPPLEMENTARY METHOD FOR THE DIFFERENTIATION OF PATIENTS WITH GRANDULAR FEVER FROM THOSE WITH ACUTE TONSILLITIS ON THE BASIS OF THE HEMATOLOGICAL DATA

Yu.V. Varfolomeyeva, O.H. Partoyeva, T.I. Triukhanova, V.V. Tereshchenko

SUMMARY. The experience of the lymphocyte-white blood cell count ratio correlation, recommended by scientists from Great Britain under the guidance with D.M. Wolf, is presented. L/WCC ratio as an indicator

for the differentiation of patients with glandular fever from those with acute purulent tonsillitis in infection hospital practice is described. Exponents of L/WCC ratio for different age categories are calculated, high specification and sensibility of L/WCC ratio exponent for diagnose the infectious mononucleosis and to decide whether mononucleosis spot tests should be requested.

Key words: lymphocyte-white blood cell count ratio, glandular fever, acute purulent tonsillitis.

Отримано 2.04.2014 р.