

Karolina Kuczborska¹, Adrianna Lewandowska¹, Agata Będzichowska²,
Agata Wawrzyniak², Anna Jung², Bolesław Kalicki²

Received: 28.10.2018
Accepted: 17.01.2019
Published: 31.05.2019

Znaczenie wskaźników stanu zapalnego w chorobach infekcyjnych u dzieci Significance of inflammatory markers in children's infectious diseases

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego, Warszawa, Polska

² Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Agata Będzichowska, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 01-141 Warszawa, tel. +48 261 817 217, faks +48 261 816 763, e-mail: abedzichowska@wim.mil.pl

Streszczenie

Cel: Celem pracy była ocena przydatności klinicznej wskaźników stanu zapalnego w różnicowaniu etiologii chorób przebiegających z gorączką u dzieci. **Materiał i metody:** Analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną 1454 dzieci (658 dziewczynek i 796 chłopców) hospitalizowanych na oddziale pediatrycznym w latach 2016–2017 z powodu chorób przebiegających z gorączką. Analizę przeprowadzono w całej badanej grupie, z podziałem na następujące grupy wiekowe: dzieci w 1. roku życia ($n = 422$; 29,1%), dzieci między 2. a 6. rokiem życia włącznie ($n = 870$; 59,8%) oraz dzieci od 7. roku życia ($n = 162$; 11,1%). Przeanalizowano wartości parametrów stanu zapalnego: liczbę leukocytów, stężenia białka C-reaktywnego, prokalcytoniny, odczyn Biernackiego oraz wskaźnik NLR (stosunek bezwzględnej liczby neutrofilów do bezwzględnej liczby limfocytów). **Wyniki:** W różnicowaniu etiologii zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych u wszystkich dzieci przydatne okazały się stężenie białka C-reaktywnego, odczyn Biernackiego oraz wskaźnik NLR ($p < 0,05$). Wyższe wartości wskaźników stanu zapalnego odnotowano w przypadku infekcji złożonych w porównaniu z pojedynczymi jednostkami chorobowymi ($p < 0,05$). Wykazano przydatność stężenia białka C-reaktywnego i odczynu Biernackiego w różnicowaniu etiologii ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego. Analizy szczegółowej dokonano w grupie dzieci w 1. roku życia, wykazując wyższe wartości wskaźników stanu zapalnego w przypadku zakażeń układu moczowego w porównaniu z zakażeniami dolnych dróg oddechowych oraz nieżytem żołądkowo-jelitowym ($p < 0,05$). **Wnioski:** Wskaźniki stanu zapalnego mogą być pomocne w różnicowaniu etiologii chorób infekcyjnych przebiegających z gorączką u dzieci. Jednak podejmując decyzje terapeutyczne i lecznicze, należy zawsze brać pod uwagę całość obrazu klinicznego.

Słowa kluczowe: wskaźniki stanu zapalnego, zapalenie płuc, ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy, zakażenie układu moczowego, dzieci

Abstract

Aim of the study: The aim of the study was to assess the clinical utility of inflammatory markers for differentiating the aetiology of diseases associated with fever in children. **Material and methods:** A retrospective analysis was performed on the medical records of 1,454 children (658 girls and 796 boys) hospitalised at a paediatric department in 2016–2017 for diseases associated with fever. The analysis was performed on the whole study group, which was divided into the following age groups: children in their 1st year of life ($n = 422$; 29.1%), children between their 2nd and 6th year of life ($n = 870$; 59.8%) and children from their 7th year onwards ($n = 162$; 11.1%). The following inflammatory markers were analysed: white blood cell count, C-reactive protein level, procalcitonin level, erythrocyte sedimentation rate and neutrophil-to-lymphocyte ratio. **Results:** C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and neutrophil-to-lymphocyte ratio turned out to be useful in the identification of aetiology of upper and lower respiratory tract infections in all children ($p < 0.05$). Higher inflammatory marker values were observed in compound infections as opposed to single conditions ($p < 0.05$). C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate were proven to be useful in identifying the aetiology of acute gastroenteritis. A detailed analysis was performed on the group of children in their 1st year of life. It revealed that inflammatory markers were higher for urinary tract infections than for lower respiratory tract infections and gastroenteritis ($p < 0.05$). **Conclusions:** Inflammatory markers may be helpful for determining the aetiology of infectious diseases associated with fever in children. However, therapeutic decisions should always be taken based on the complete clinical picture.

Keywords: inflammatory markers, pneumonia, acute gastroenteritis, urinary tract infection, children

WSTĘP

Gorączka, definiowana jako temperatura ciała przekraczająca 38°C, jest jednym z głównych powodów, dla których rodzice zgłaszają się z dziećmi na izby przyjęć i do gabinetów lekarskich⁽¹⁾. Jest ona niespecyficznym objawem wielu infekcji, zwłaszcza w populacji pediatrycznej. Gorączka może towarzyszyć zarówno poważnym chorobom bakteryjnym, jak i samoustępującym infekcjom wirusowym. Ze względu na odmienne postępowanie i stosowane leczenie istotne jest, aby stosunkowo szybko i łatwo rozpoznać etiologię zakażenia. Badanie przedmiotowe okazuje się jednak często niewystarczające do zróżnicowania chorób przebiegających z gorączką u dzieci⁽²⁾. W tym celu pomocne może być wykorzystanie czułych i specyficznych laboratoryjnych markerów infekcji⁽³⁾.

Pierwszymi wskaźnikami stanu zapalnego, które wykorzystano do wykrycia infekcji bakteryjnej przebiegającej z gorączką o nieznannej etiologii u dzieci, były: liczba leukocytów we krwi (*white blood cells*, WBC) oraz bezwzględna liczba neutrofilów (*absolute neutrophil count*, ANC)⁽⁴⁾. Później pojawiły się badania wykorzystujące stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) oraz prokalcytoniny (PCT)^(3,5,6). Białko C-reaktywne jest białkiem ostrej fazy, produkowanym w wątrobie w odpowiedzi na cytokiny prozapalne. Stężenie CRP rośnie bardzo szybko w odpowiedzi na stan zapalny i równie szybko się zmniejsza wraz z ustępowaniem choroby. Dlatego też może służyć do monitorowania infekcji⁽⁷⁾. Prokalcytonina – prekursor hormonu kalcytoniny – także jest uwalniana w odpowiedzi na stan zapalny, jednak szybciej niż CRP^(2,8), a dodatkowo osiąga znacznie wyższe stężenia w infekcjach bakteryjnych niż wirusowych, pozwalając na różnicowanie tych dwóch etiologii⁽⁸⁾.

Kolejnym wskaźnikiem przydatnym w identyfikacji zakażenia bakteryjnego może być stosunek liczby neutrofilów do limfocytów (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*, NLR)^(9,10). Jego zaletami są niski koszt oraz łatwość wyliczenia jedynie na podstawie morfologii krwi obwodowej.

Innym często wykorzystywanym wskaźnikiem stanu zapalnego jest wysoce niespecyficzny wskaźnik opadania erytrocytów (odczyn Biernackiego, OB)⁽¹¹⁾. Jest on markerem nie tylko infekcji, ale także różnego rodzaju chorób układowych czy nowotworowych. Mechanizm, w jakim szybkość opadania erytrocytów rośnie w chorobach przebiegających z gorączką, tłumaczy wzrastające wówczas stężenie fibrynogeny, który przyspiesza sedymentację erytrocytów, powodując wzrost OB^(11,12).

Przeprowadzono wiele badań w celu opracowania metod odróżniania ciężkich infekcji bakteryjnych od samoustępujących wirusowych przy pomocy wskaźników stanu zapalnego^(1,3,13–15). Nie porównywano jednak ich wartości w określonych jednostkach chorobowych.

Celem poniższej pracy była ocena przydatności klinicznej wskaźników stanu zapalnego w różnicowaniu chorób przebiegających z gorączką u dzieci w zależności od ich etiologii.

MATERIAŁ I METODY

W retrospektywnym badaniu przeanalizowano dokumentację medyczną 1454 dzieci (658 dziewczynek i 796 chłopców) hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie w latach 2016–2017 z powodu chorób przebiegających z gorączką. Wyróżniono następujące jednostki chorobowe: zakażenie górnych dróg oddechowych (GDO), zakażenie dolnych dróg oddechowych (DDO) (z podziałem na zapalenie płuc i oskrzeli), zakażenie układu moczowego (ZUM), ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy (NŻJ) (z podziałem na etiologię wirusową i bakteryjną), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (ZOMR), posocznicy oraz infekcję złożoną (IZ) (w przypadku jednoczesnego występowania co najmniej dwóch infekcji dotyczących wyżej wymienionych narządów). Analizę przeprowadzono w całej badanej grupie, z podziałem na następujące grupy wiekowe: dzieci w 1. roku życia ($n = 422$; 29,1%), dzieci między 2. a 6. rokiem życia łącznie ($n = 870$; 59,8%) oraz dzieci od 7. roku życia ($n = 162$; 11,1%). W każdej grupie analizowano następujące parametry stanu zapalnego: WBC, stężenia CRP i PCT, OB oraz wskaźnik NLR.

Dla analizowanych zmiennych ciągłych wyznaczono miary centralne oraz ich rozrzut, a także oceniono ich rozkład statystyczny. Porównując zmienne, których rozkład istotnie odbiegał od rozkładu Gaussa, stosowano test nieparametryczny – *U* Manna–Whitneya. Każdorazowo za istotne przyjmowano prawdopodobieństwo $p < 0,05$. W analizach posługiwano się pakietem Statistica 13.3 oraz programem Microsoft Excel.

WYNIKI

Charakterystyka grupy

W badanej populacji najczęściej stwierdzaną jednostką chorobową było zakażenie DDO ($n = 792$; 54,47%), a w dalszej kolejności: NŻJ ($n = 285$; 19,6%), zakażenie GDO ($n = 174$;

Rozpoznanie	1. rok życia	2.–6. rok życia	Od 7. roku życia	Wszystkie dzieci
DDO	270	446	76	792
GDO	19	128	27	174
IZ	22	38	8	68
NŻJ	54	198	33	285
Posocznica	0	4	0	4
ZOMR	3	5	3	11
ZUM	54	51	15	120
łącznie	422	870	162	1454

DDO – zakażenie dolnych dróg oddechowych; GDO – zakażenie górnych dróg oddechowych; IZ – infekcja złożona; NŻJ – nieżyt żołądkowo-jelitowy; ZOMR – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; ZUM – zakażenie układu moczowego.

Tab. 1. Częstość poszczególnych rozpoznań z podziałem na grupy wiekowe

	WBC			CRP			PCT			OB			NLR		
	Kwartył dolny	Mediana	Kwartył górny	Kwartył dolny	Mediana	Kwartył górny	Kwartył dolny	Mediana	Kwartył górny	Kwartył dolny	Mediana	Kwartył górny	Kwartył dolny	Mediana	Kwartył górny
DDO	8,840	12,150	16,210	0,200	0,700	2,100	0,110	0,230	0,825	10,000	16,000	30,000	0,504	1,217	2,644
GDO	8,703	11,995	17,125	0,200	1,800	4,825	0,160	0,320	0,838	9,750	21,500	41,000	1,054	1,885	3,732
IZ	11,148	15,165	20,225	1,050	3,900	8,400	0,340	0,935	2,510	21,000	38,000	53,250	0,866	1,656	2,838
NŻJ	7,705	10,570	14,605	0,100	0,400	1,300	0,173	0,200	0,323	6,000	11,000	18,750	0,931	2,207	4,661
Posocznica	23,825	26,370	27,930	9,100	17,700	25,675	5,925	8,750	11,145	36,500	61,000	67,500	4,028	5,506	7,619
ZOMR	12,965	18,510	21,885	0,500	1,400	5,600	0,080	0,280	0,410	9,250	13,000	27,750	3,016	6,344	12,649
ZUM	9,998	13,475	17,373	0,100	1,300	4,700	0,395	0,810	1,478	9,750	19,000	45,000	0,637	1,132	1,915

WBC (white blood cells) – leukocyty we krwi; **CRP** (C-reactive protein) – białko C-reaktywne; **PCT** – prokalcytonina; **OB** – odczyn Biernackiego; **NLR** (neutrophil-to-lymphocyte ratio) – stosunek liczby neutrofilów do limfocytów; **DDO** – zakażenie dolnych dróg oddechowych; **GDO** – zakażenie górnych dróg oddechowych; **IZ** – infekcja złożona; **NŻJ** – niezbyt żołądkowo-jelitowy; **ZOMR** – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; **ZUM** – zakażenie układu moczowego.

Tab. 2. Wartości wskaźników stanu zapalnego w poszczególnych jednostkach chorobowych dla wszystkich dzieci

11,97%), ZUM ($n = 120$; 8,25%), IZ ($n = 68$; 4,68%), ZOMR ($n = 11$; 0,76%) i posocznica ($n = 4$; 0,28%). Przedstawione wyniki prezentuje tab. 1.

Dzieci w 1. roku życia

Wśród dzieci w 1. roku życia najczęściej stwierdzano zakażenie DDO ($n = 270$; 63,98%), w dalszej zaś kolejności: NŻJ ($n = 54$; 12,8%), ZUM ($n = 54$; 12,8%) i IZ ($n = 22$; 5,21%). Stosunkowo rzadko odnotowywano w tej grupie wiekowej zakażenie GDO ($n = 19$; 4,5%) oraz ZOMR ($n = 3$; 0,71%).

Dzieci od 2. do 6. roku życia włącznie

W badanym materiale największą grupę stanowiły dzieci od 2. do 6. roku życia. Najczęstszym rozpoznaniem było tu zakażenie DDO ($n = 446$; 51,26%). Dzieci te stosunkowo często chorowały także na NŻJ ($n = 198$; 22,76%) oraz zakażenie GDO ($n = 128$; 14,71%). Do rzadszych rozpoznań należały w tej grupie: ZUM ($n = 51$; 5,86%), IZ ($n = 38$; 4,37%) i ZOMR ($n = 5$; 0,58%). Jedynie w tej grupie wiekowej odnotowano przypadki posocznicy ($n = 4$; 0,46%).

		WBC			CRP			PCT			OB			NLR		
		Kwartył dolny	Mediana	Kwartył górny	Kwartył dolny	Mediana	Kwartył górny	Kwartył dolny	Mediana	Kwartył górny	Kwartył dolny	Mediana	Kwartył górny	Kwartył dolny	Mediana	Kwartył górny
DDO	1. r.ż.	10,100	12,630	16,060	0,100	0,300	1,200	0,095	0,240	0,700	7,000	11,000	21,000	0,251	0,430	0,919
	2.–6. r.ż.	8,870	11,895	15,855	0,300	1,000	2,700	0,138	0,320	0,938	12,000	19,000	35,000	0,915	1,702	3,375
	Od 7. r.ż.	7,290	10,280	14,720	0,200	0,900	2,775	0,098	0,120	0,163	10,000	17,000	29,500	1,585	2,830	5,450
GDO	1. r.ż.	7,620	14,870	18,245	0,100	0,300	1,800	0,310	0,320	0,650	8,500	11,000	27,750	0,418	0,645	1,539
	2.–6. r.ż.	9,303	12,100	16,420	0,425	2,250	5,150	0,185	0,420	0,943	11,000	25,000	43,000	1,149	2,000	3,957
	Od 7. r.ż.	7,993	8,940	13,975	0,100	1,600	3,000	0,070	0,130	0,250	4,000	10,500	28,000	1,548	2,416	4,897
IZ	1. r.ż.	11,010	15,560	19,880	0,500	2,600	5,600	0,255	0,330	0,508	12,000	33,000	59,000	0,349	0,689	1,536
	2.–6. r.ż.	11,930	15,445	20,980	2,100	5,600	10,875	0,440	1,050	2,775	32,500	42,500	58,250	1,501	2,230	2,981
	Od 7. r.ż.	6,308	11,120	15,975	0,800	3,750	6,700	0,140	0,140	0,140	20,500	28,000	31,000	1,809	3,173	6,149
NŻJ	1. r.ż.	8,850	10,920	13,900	0,100	0,200	0,500	0,175	0,180	0,190	5,000	9,000	18,750	0,368	0,673	1,385
	2.–6. r.ż.	7,565	10,690	14,920	0,100	0,400	1,400	0,185	0,225	0,533	6,000	11,000	21,000	1,072	2,394	4,613
	Od 7. r.ż.	6,730	9,470	14,770	0,100	0,900	1,700	0,130	0,180	0,340	3,750	8,000	12,500	3,863	5,778	15,103
Posocznica	1. r.ż.	23,825	26,370	27,930	9,100	17,700	25,675	5,925	8,750	11,145	36,500	61,000	67,500	4,028	5,506	7,619
	2.–6. r.ż.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	Od 7. r.ż.	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
ZOMR	1. r.ż.	13,865	18,990	19,635	0,750	1,400	1,850	0,148	0,215	0,283	4,750	6,500	8,250	1,151	2,120	2,523
	2.–6. r.ż.	18,510	23,490	25,790	0,500	6,800	8,500	0,280	0,410	0,590	15,000	32,000	44,000	4,516	8,364	11,329
	Od 7. r.ż.	9,075	10,120	12,965	0,650	0,800	2,600	0,078	0,115	0,153	9,000	9,000	11,000	10,824	15,305	20,004
ZUM	1. r.ż.	11,668	14,600	20,048	0,100	0,900	4,825	0,260	0,710	0,930	11,000	28,500	44,000	0,404	0,963	1,360
	2.–6. r.ż.	9,805	12,920	15,530	0,100	2,000	5,700	0,530	1,440	2,720	10,000	17,000	49,500	0,783	1,096	2,135
	Od 7. r.ż.	8,005	10,270	11,840	0,125	0,700	2,275	1,840	3,580	5,320	9,000	13,000	31,000	1,610	2,260	3,661

WBC (white blood cells) – leukocyty we krwi; **CRP** (C-reactive protein) – białko C-reaktywne; **PCT** – prokalcytonina; **OB** – odczyn Biernackiego; **NLR** (neutrophil-to-lymphocyte ratio) – stosunek liczby neutrofilów do limfocytów; **DDO** – zakażenie dolnych dróg oddechowych; **GDO** – zakażenie górnych dróg oddechowych; **IZ** – infekcja złożona; **NŻJ** – niezbyt żołądkowo-jelitowy; **ZOMR** – zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; **ZUM** – zakażenie układu moczowego; **bd** – brak danych.

Tab. 3. Wartości wskaźników stanu zapalnego w poszczególnych jednostkach chorobowych z podziałem na grupy wiekowe

DDO vs GDO		
	Z	p
WBC	-0,520187	0,602934
CRP	-4,99247	0,000001
PCT	-0,755124	0,450175
OB	-2,97958	0,002887
NLR	-5,55664	0,000000

DDO – zakażenie dolnych dróg oddechowych; GDO – zakażenie górnych dróg oddechowych; WBC (white blood cells) – leukocyty we krwi; CRP (C-reactive protein) – białko C-reaktywne; PCT – prokalcytonina; OB – odczyn Biernackiego; NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) – stosunek liczby neutrofilów do limfocytów.

Tab. 4. Parametry wykorzystane w różnicowaniu zakażeń DDO i GDO

Dzieci od 7. roku życia

Wśród najstarszych dzieci częstość rozpoznań przedstawia się następująco: zakażenie DDO ($n = 76$; 46,91%), NŻJ ($n = 33$, 20,37%), zakażenie GDO ($n = 27$; 1,23%), ZUM ($n = 15$; 9,26%), IZ ($n = 8$; 4,94%) oraz ZOMR ($n = 3$; 1,85%). Wartości wskaźników stanu zapalnego w poszczególnych jednostkach chorobowych prezentują tab. 2 (dla wszystkich dzieci) oraz 3 (z podziałem na grupy wiekowe).

Różnicowanie jednostek chorobowych na podstawie wskaźników stanu zapalnego

Wszystkie dzieci

Przydatność wskaźników stanu zapalnego analizowano także w różnicowaniu poszczególnych jednostek chorobowych. Stężenie CRP, OB i NRL okazały się przydatne w różnicowaniu zakażeń GDO i DDO. Parametry te osiągają większe wartości w przypadku zakażeń GDO (tab. 4).

Odnotowano też wyższe wartości wskaźników stanu zapalnego w przypadku IZ w porównaniu z pojedynczymi jednostkami chorobowymi. Szczegółową analizę prezentuje tab. 5. W przypadku różnicowania zapalenia płuc i zapalenia oskrzeli różnicę istotną statystycznie wykazano dla stężenia CRP i OB. Ich wyższe wartości odnotowano w przypadku zapalenia płuc (tab. 6).

Analizując etiologię NŻJ, stwierdzono, że stężenie CRP i OB osiągają większe wartości w przypadku zakażeń o etiologii bakteryjnej. Żaden parametr nie osiągnął różnicy istotnej

Zapalenie płuc vs zapalenie oskrzeli		
	Z	p
WBC	0,077769	1,763789
CRP	4,057060	0,000050
PCT	1,367007	0,171624
OB	4,066869	0,000048
NLR	0,156040	0,876001

WBC (white blood cells) – leukocyty we krwi; CRP (C-reactive protein) – białko C-reaktywne; PCT – prokalcytonina; OB – odczyn Biernackiego; NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) – stosunek liczby neutrofilów do limfocytów.

Tab. 6. Parametry stanu zapalnego wykorzystane w różnicowaniu zapalen płuc i zapalen oskrzeli

statystycznie w przypadku porównania zakażeń wywołanych przez rotawirusy i adenowirusy (tab. 7).

Analiza w grupie dzieci w 1. roku życia

Ze względu na brak charakterystycznych objawów w przebiegu infekcji występujących u dzieci poniżej 1. roku życia tę grupę poddano szczegółowej analizie.

Odnotowano wyższe wartości wszystkich badanych wskaźników stanu zapalnego w przebiegu ZUM w stosunku do infekcji DDO. Różnice te były istotne statystycznie (tab. 8).

Porównując wartości wskaźników stanu zapalnego w ZUM i ostrym NŻJ, także wykazano wyższe wartości w przypadku ZUM. Istotność statystyczną odnotowano dla następujących parametrów: WBC, stężenia CRP i PCT oraz OB (tab. 8).

W badanym materiale jedynym parametrem różnicującym infekcję GDO i DDO u dzieci poniżej 1. roku życia okazał się wskaźnik NLR, świadczący o większej przewodze neutrofilów w przypadku zakażeń GDO. Wyniki prezentuje tab. 8.

OMÓWIENIE

W 1993 roku Baraff i wsp. zaprezentowali w swojej pracy algorytm postępowania u dzieci z gorączką o nieznannej etiologii, który umożliwiłby wykrycie infekcji bakteryjnej, a tym samym zastosowanie odpowiedniego leczenia. W algorytmie tym wykorzystano przede wszystkim WBC, ANC oraz badanie ogólne moczu⁽⁴⁾. Pojawiły się również kolejne badania nad nowymi wskaźnikami, które miały ułatwić odróżnienie infekcji bakteryjnej od wirusowej. Badano dość tanie i łatwo dostępne parametry, takie jak NLR^(9,10) czy OB^(16,17), ale także nowe, droższe i trudniej dostępne: białko wiążące lipopolisacharydy,

	DDO vs IZ		GDO vs IZ		NŻJ vs IZ		ZUM vs IZ	
	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p
WBC	-4,53293	0,000006	-3,33001	0,000869	-5,53950	0,000000	-2,07952	0,037571
CRP	-6,90565	0,000000	-3,27474	0,001058	-7,69317	0,000000	-3,68348	0,000230
PCT	-3,20193	0,001365	-2,45870	0,013945	-3,13454	0,001721	-0,134060	0,893355
OB	-6,19424	0,000000	-3,71859	0,000200	-8,00277	0,000000	-3,25562	0,001132
NLR	-2,22317	0,026205	1,154269	0,248391	1,591689	0,111456	-2,47294	0,013401

DDO – zakażenie dolnych dróg oddechowych; IZ – infekcja złożona; GDO – zakażenie górnych dróg oddechowych; NŻJ – nieżyt żołądkowo-jelitowy; ZUM – zakażenie układu moczowego; WBC (white blood cells) – leukocyty we krwi; CRP (C-reactive protein) – białko C-reaktywne; PCT – prokalcytonina; OB – odczyn Biernackiego; NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) – stosunek liczby neutrofilów do limfocytów.

Tab. 5. Parametry stanu zapalnego wykorzystane w różnicowaniu IZ i pojedynczych jednostek chorobowych

	Rotawirusy vs <i>Salmonella</i>		Rotawirusy vs adenowirusy	
	Z	p	Z	p
WBC	0,369875	0,711476	0,00	1,000000
CRP	-4,01337	0,000060	1,287031	0,198085
OB	-3,26823	0,001082	-0,179115	0,857848
NLR	0,260727	0,794303	-1,48555	0,137400

WBC (*white blood cells*) – leukocyty we krwi; CRP (*C-reactive protein*) – białko C-reaktywne; OB – odczyn Biernackiego; NLR (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*) – stosunek liczby neutrofilów do limfocytów.

Tab. 7. Parametry stanu zapalnego wykorzystane w różnicowaniu etiologii NŻJ

fibrinogen, interleukiny 6 i 8 czy antagonistę receptora dla interleukiny 1^(1,18,19). W badaniu własnym wykorzystano proste, w większości stosunkowo tanie i łatwo dostępne parametry: WBC, stężenie CRP, OB, stężenie PCT i NLR.

Wykorzystując powyższe wskaźniki do różnicowania zakażeń GDO i DDO, wykazano, że pomocne w tym zakresie mogą być stężenie CRP i OB, które w zakażeniach GDO osiągają wyższe wartości bez względu na grupę wiekową. Również w tym rozpoznaniu większe wartości osiąga wskaźnik NLR, świadczący o przewadze neutrofilów we krwi obwodowej. W badanym materiale niskie wartości wskaźników zapalnych w grupie dzieci z zapaleniem płuc w porównaniu z grupą z zapaleniem GDO mogą być związane z przewagą etiologii wirusowej zapalenia płuc. Do tej pory w literaturze wskaźniki stanu zapalnego wykorzystywano głównie do różnicowania etiologii infekcji układu oddechowego. Hoshina i wsp. wykazali, że PCT jest najbardziej przydatnym parametrem do odróżniania bakteryjnego zapalenia płuc od wirusowego, podczas gdy ANC jest najbardziej przydatna do różnicowania etiologii zapalenia oskrzeli⁽²⁰⁾. Natomiast Gauchan i wsp. w swojej pracy podali, że stężenie CRP może służyć do różnicowania etiologii zapalenia płuc⁽¹⁰⁾. Podobne wyniki uzyskali w swojej metaanalizie Flood i wsp.⁽²¹⁾. Jednak żadna z wyżej wymienionych publikacji nie wykorzystwała wskaźników stanu zapalnego do różnicowania poziomu infekcji układu oddechowego (GDO w odniesieniu do DDO). Porównując wyniki badań u dzieci z rozpoznaną tylko jedną jednostką chorobową (zapalenie GDO, zapalenie DDO, ZUM

	DDO vs ZUM		ZUM vs NŻJ		DDO vs GDO	
	Z	p	Z	p	Z	p
WBC	-3,36148	0,000775	4,006187	0,000062	-0,961146	0,336479
CRP	-3,67038	0,000242	3,441106	0,000579	-0,496306	0,619679
PCT	-2,00783	0,044662	2,154137	0,031230	-0,920264	0,357435
OB	-3,86916	0,000109	3,462714	0,000535	-0,513482	0,607614
NLR	-3,88023	0,000104	0,946247	0,344024	-2,226380	0,025989

DDO – zakażenie dolnych dróg oddechowych; ZUM – zakażenie układu moczowego; NŻJ – niezbyt żołądkowo-jelitowy; GDO – zakażenie górnych dróg oddechowych; WBC (*white blood cells*) – leukocyty we krwi; CRP (*C-reactive protein*) – białko C-reaktywne; PCT – prokalcytonina; OB – odczyn Biernackiego; NLR (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*) – stosunek liczby neutrofilów do limfocytów.

Tab. 8. Parametry stanu zapalnego wykorzystane w różnicowaniu jednostek chorobowych u dzieci w 1. roku życia

lub NŻJ) oraz u tych z minimum dwoma rozpoznaniem, zaobserwowano, że wskaźniki stanu zapalnego osiągają znacznie wyższe wartości w przypadku IZ. W sytuacji, gdy parametry zapalne osiągają bardzo wysokie wartości, należy zatem podejrzewać występowanie więcej niż jednego źródła infekcji. W celu ułatwienia decyzji o zastosowaniu antybiotyku w ostrym zakażeniu DDO często wykonuje się u dzieci zdjęcie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej⁽²²⁾. Jednak chociażby ze względu na zalecaną u dzieci ochronę radiologiczną istotna wydaje się identyfikacja wykładników stanu zapalnego, które w badaniach laboratoryjnych pozwoliłyby na rozróżnianie zapaleń płuc i oskrzeli, a tym samym wybór odpowiedniego leczenia^(23,24). Zgodnie z wynikami uzyskanymi przez autorów niniejszej pracy użyteczne mogą tu być stężenie CRP i OB, które osiągają wyższe wartości w przypadku zapalenia płuc, mogą więc świadczyć o ciężkości przebiegu choroby (tab. 6). Podobne wyniki otrzymali Hopstaken i wsp., udowadniając, że podwyższone wartości CRP (>20 mg/l) i OB są czynnikami predykcyjnymi zapalenia płuc w ostrej infekcji DDO^(17,18). Autorzy ci wskazali jednocześnie, że stężenie CRP cechuje się w tym przypadku większą czułością diagnostyczną niż badanie przedmiotowe, WBC czy OB⁽¹⁷⁾. W infekcjach żołądkowo-jelitowych zbyt często w stosunku do rekomendacji podawane są antybiotyki. Stąd ważna jest próba zróżnicowania etiologii bakteryjnej i wirusowej niezbyt. Niestety wyniki badań mikrobiologicznych zwykle nie są dostępne wcześniej niż po 48–72 godzinach, dlatego istotne jest wykorzystanie wskaźników stanu zapalnego⁽²⁵⁾. Z obserwacji z badania własnego wynika, że stężenie CRP i OB mogą służyć do odróżniania infekcji wirusowej od infekcji o etiologii *Salmonella* spp., ponieważ w tym drugim przypadku osiągają wyższe wartości. Jednocześnie żaden parametr nie wydaje się użyteczny w różnicowaniu infekcji wywołanych przez poszczególne typy wirusów. Podobne wyniki uzyskali Martínez i wsp., w których badaniu podwyższonym wartościom stężenia CRP w NŻJ towarzyszyły także zwiększone wartości stężenia PCT⁽²⁶⁾. Także Korczowski i Szybiest wykazali, że chociaż stężenie CRP może służyć do różnicowania etiologii NŻJ, to jednak stężenie PCT charakteryzuje się pod tym względem większą czułością i swoistością⁽²⁵⁾. U dzieci poniżej 1. roku życia różnicowanie poszczególnych jednostek chorobowych jest szczególnie trudne, dlatego też w tej grupie wiekowej poszerzono analizę. W ZUM często występują wymioty, a jednocześnie trudna jest obserwacja obecności objawów dyzurycznych. Dlatego ważne są wyniki uzyskane w celu różnicowania ZUM i NŻJ. Wynika z nich, że wszystkie wskaźniki (WBC, stężenia CRP i PCT oraz OB) osiągają wyższe wartości w przypadku ZUM, a przy tym zdecydowanie częściej przekraczają górną granicę normy niż na przykład w przypadku NŻJ. Podobnie prezentuje się porównanie wyników różnicujących ZUM i DDO. Tutaj również wskaźniki osiągają wyższe wartości w tym pierwszym rozpoznaniu. Dodatkowo wskaźnik NLR wskazuje, że w przypadku ZUM statystycznie częściej można zaobserwować neutrofilie. Wiele prac wskazuje, że najczęstszą przyczyną gorączki o nieznannej etiologii u niemowląt (zwłaszcza poniżej

3. miesiąca życia) jest ZUM^(16,27,28). Dlatego rozpoznanie to należy zawsze brać pod uwagę u gorączkującego dziecka z podwyższonymi wskaźnikami stanu zapalnego, nawet przy obecności atypowych objawów (takich jak np. wymioty). Przeprowadzone przez autorów badanie retrospektywne ma pewne ograniczenia. Jednym z nich są dysproporcje w liczbach badanych w poszczególnych grupach rozpoznania. Trzeba też podkreślić, że badana grupa obejmowała pacjentów szpitalnych, co mogło m.in. determinować dużą liczbę dzieci leczonych z powodu zapalenia płuc. Dlatego aby można było wyciągnąć jednoznaczne wnioski, potrzebne są dalsze badania – prospektywne i obejmujące większą grupę dzieci. Ze względu na jedynie pojedyncze przypadki ciężkich infekcji porównanie ZOMR i posocznicy było praktycznie niemożliwe, a takie wyniki mogłyby dostarczyć interesujących informacji. Ostateczna decyzja o wyborze leczenia i włączeniu antybiotykoterapii powinna być mimo wszystko podejmowana indywidualnie, na podstawie całości obrazu klinicznego, a nie jedynie wyników badań dodatkowych. Otrzymane wartości wykładników mogą stanowić tylko dodatkową wskazówkę. Poza tym nie można opierać się jedynie na pojedynczym oznaczeniu parametrów, konieczne może być powtórzenie badań, po to by można było zaobserwować tendencję w narastaniu bądź spadku wartości wskaźników. Dodatkowo populacja pediatryczna charakteryzuje się dużą zmiennością norm parametrów w zależności od wieku. Niemiernodajny może być zwłaszcza wskaźnik NLR ze względu na różną liczbę neutrofilów i limfocytów we krwi obwodowej w poszczególnych grupach wiekowych.

WNIOSKI

1. Wskaźniki stanu zapalnego mogą być pomocne w różnicowaniu etiologii chorób infekcyjnych przebiegających z gorączką u dzieci.
2. Oznaczenie kilku parametrów dostarcza większej liczby informacji i ma dużo większą wartość diagnostyczną niż analiza pojedynczego parametru.
3. Przy podejmowaniu decyzji o konkretnym postępowaniu diagnostycznym i leczniczym zawsze należy brać pod uwagę całość obrazu klinicznego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Hsiao AL, Baker MD: Fever in the new millennium: a review of recent studies of markers of serious bacterial infection in febrile children. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 56–61.
2. Olaciregui I, Hernández U, Muñoz JA et al.: Markers that predict serious bacterial infection in infants under 3 months of age presenting with fever of unknown origin. *Arch Dis Child* 2009; 94: 501–505.
3. Andreola B, Bressan S, Callegaro S et al.: 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: 672–677.

4. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR et al.: Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1198–1210.
5. Bonsu BK, Chb M, Harper MB: Identifying febrile young infants with bacteremia: is the peripheral white blood cell count an accurate screen? *Ann Emerg Med* 2003; 42: 216–225.
6. 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: 1054–1060.
7. Du Clos TW: Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; 32: 274–278.
8. Gendrel D, Bohuon C: Procalcitonin as a marker of bacterial infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 679–687.
9. Holub M, Beran O, Kaspříková N et al.: Neutrophil to lymphocyte count ratio as a biomarker of bacterial infections. *Cent Eur J Med* 2012; 7: 258–261.
10. Gauchan E, Adhikari S: C-reactive protein versus neutrophil/lymphocyte ratio in differentiating bacterial and non-bacterial pneumonia in children. *J Nepal Health Res Council* 2016; 14: 154–158.
11. Ramsay ES, Lerman MA: How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100: 30–36.
12. Sox HC Jr., Liang MH: The erythrocyte sedimentation rate. Guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986; 104: 515–523.
13. Chiu IM, Huang YH, Su CM et al.: C-reactive protein concentration can help to identify bacteremia in children visiting the emergency department: a single medical center experience. *Pediatr Emerg Care* 2018. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001453.
14. Markic J, Kovacevic T, Krzelj V et al.: Lab-score is a valuable predictor of serious bacterial infection in infants admitted to hospital. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127: 942–947.
15. Manzano S, Bailey B, Gervais A et al.: Markers for bacterial infection in children with fever without source. *Arch Dis Child* 2011; 96: 440–446.
16. Cuello García CA, Tamez Gómez L, Valdez Ceballos J: [Total white blood cell count, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the detection of serious bacterial infections in 0- to 90-day-old infants with fever without a source]. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 103–109.
17. Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA et al.: Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2003; 53: 358–364.
18. Hopstaken RM, Cals JW, Dinant GJ: Accuracy of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and fibrinogen compared to C-reactive protein (CRP) in differentiating pneumonia from acute bronchitis in primary care. *Prim Care Respir J* 2009; 18: 227–230.
19. Lacour AG, Gervais A, Zamora SA et al.: 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: 95–100.
20. Hoshina T, Nanishi E, Kanno S et al.: The utility of biomarkers in differentiating bacterial from nonbacterial lower respiratory tract infection in hospitalized children: difference of the diagnostic performance between acute pneumonia and bronchitis. *J Infect Chemother* 2014; 20: 616–620.
21. Flood RG, Badik J, Aronoff SC: The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 95–99.
22. Correia MA, Mello MJ, Petribú NC et al.: Agreement on radiological diagnosis of acute lower respiratory tract infection in children. *J Trop Pediatr* 2011; 57: 204–207.
23. Turczyńska A, Kułak P, Gościak E et al.: Radiation protection from the point of view of patients of the Radiology Department at the University Clinical Hospital in Białystok. *Piel Zdr Publ* 2016; 6: 29–38.
24. Pruszyński B (ed.): *Radiologia. Diagnostyka obrazowa*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000.
25. Korczowski B, Szybist W: Serum procalcitonin and C-reactive protein in children with diarrhoea of various aetiologies. *Acta Paediatr* 2004; 93: 169–173.
26. Martínez LAB, Marañón PR, Cobo EPV et al.: [Use of procalcitonin as diagnostic marker in acute gastroenteritis]. *Rev Chil Pediatr* 2014; 85: 157–163.
27. Bachur RG, Harper MB: Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001; 108: 311–316.
28. Gajdos V, Foix L'Hélias L, Mollet-Boudjemline A et al.: [Factors predicting serious bacterial infections in febrile infants less than three months old: multivariate analysis]. *Arch Pediatr* 2005; 12: 397–403.