

Прокальцитониновый тест при ревматических заболеваниях

Тарасова Г.М., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Галина Михайловна Тарасова; varizub@gmail.com

Contact: Galina Tarasova; varizub@gmail.com

Поступила 28.03.14

Оценка содержания сывороточного прокальцитонина (ПКТ) представляет большой интерес в ревматологии как для диагностики сопутствующих инфекций, так и при проведении дифференциальной диагностики между активностью ревматического заболевания (РЗ) и текущим инфекционным процессом.

Цель — оценить значимость ПКТ в качестве специфического маркера генерализованной и локальной инфекции у ревматологических пациентов.

Материал и методы. В ходе ретроспективного исследования изучены истории болезни 100 больных, находившихся на стационарном обследовании и лечении в НИИР им. В.А. Насоновой. Концентрацию ПКТ в сыворотке крови определяли количественным электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas E 411 (Roche, Швейцария).

Результаты. Инфекционная патология диагностирована у 41 из 100 пациентов. В 11 случаях инфекционный процесс был генерализованным, в 30 — локальным. У пациентов с генерализованной инфекцией уровень ПКТ в 81,8% случаев превышал 2,0 нг/мл. В группах с локальной инфекцией и без инфекции он был ниже 0,5 мг/мл в 70 и в 84,7% случаев соответственно. Содержание ПКТ в группе с генерализованной инфекцией (3,6 [2,3; 10,5]) было значимо выше, чем у больных с локальной инфекцией (0,24 [0,15; 0,7]; $p=0,004$) и у больных без инфекции (0,15 [0,09; 0,26]; $p=0,0001$). Оно не зависело от активности РЗ. Уровни С-реактивного белка и значения СОЭ в разных группах больных коррелировали с уровнем ПКТ. По данным ROC-анализа, оптимальные значения чувствительности (82%) и специфичности (98%) ПКТ как маркера системной инфекции у больных РЗ отмечались в тех случаях, когда его концентрация составляла $\geq 2,3$ нг/мл.

Выводы. Определение ПКТ несомненно способствует диагностике генерализованных инфекций, а также дифференциальной диагностике системных РЗ и инфекционной патологии.

Ключевые слова: прокальцитониновый тест; ревматические заболевания; генерализованные инфекции; локальные инфекции.

Для ссылки: Тарасова ГМ, Белов БС, Александрова ЕН, Новиков АА. Прокальцитониновый тест при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):387–392.

PROCALCITONIN TEST IN RHEUMATIC DISEASES Tarasova G.M., Belov B.S., Aleksandrova E.N., Novikov A.A.

Estimation of serum procalcitonin (PCT) levels is of great interest in rheumatology in both the diagnosis of coinfections and the differential diagnosis between rheumatic disease activity and the current infectious process.

Objective: to estimate the value of PCT as a specific marker for generalized and local infection in rheumatic patients.

Subjects and methods. A retrospective study investigated the case histories of 100 inpatients examined and treated at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Serum PCT concentrations were determined by a quantitative electrochemiluminescence assay using a Cobas E 411 analyzer (Roche, Switzerland).

Results. Infectious diseases were diagnosed in 41 of the 100 patients. The infectious process was generalized and local in 11 and 30 cases, respectively. In the patients with generalized infection, the level of PCT was more than 2.0 ng/ml in 81.8% of the cases. In the local infection and non-infection groups, it was below 0.5 mg/ml in 70 and 84.7% of cases, respectively. In the generalized infection group, the content of PCT was significantly higher (3.6 [2.3; 10.5]) than in the local infection (0.24 [0.15; 0.7]; $p = 0.004$) and non-infection (0.15 [0.09; 0.26]; $p = 0.0001$) groups. It did not depend on rheumatic disease activity. C-reactive protein (CRP) levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR) correlated with PCT concentrations in different patient groups. ROC analysis showed the optimal sensitivity (82%) and specificity (98%) of PCT as a marker of systemic infection only in the rheumatic patients with its concentration of ≥ 2.3 ng/ml.

Conclusion. The determination of PCT is certain to contribute to the diagnosis of generalized infections and the differential diagnosis of systemic rheumatic diseases and infectious ones.

Key words: procalcitonin test; rheumatic diseases; generalized infections; local infections.

Reference: Tarasova GM, Belov BS, Aleksandrova EN, Novikov AA. Procalcitonin test in rheumatic diseases. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):387–392.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-387-392>

Курация больных системными воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ), протекающими с выраженным лихорадочным синдромом и высокими показателями лабораторной активности, является серьезной проблемой для ревматологов и врачей других специальностей. При этом очень важно исключить сопутствующий инфекционный процесс, что имеет принципиальное значение для лечения и прогноза. В ряде случаев возникает необходимость проведения диффе-

ренциальной диагностики между системным воспалительным РЗ и инфекционным заболеванием, например между системной красной волчанкой (СКВ) и сепсисом.

В связи с этим представляет большой интерес оценка содержания сывороточного прокальцитонина (ПКТ), повышение которого является характерным признаком инфекционного процесса.

В настоящее время ПКТ-тест широко применяется в диагностике сепсиса [1]. Его

результаты также учитываются при решении вопроса о назначении антибиотиков у больных с пневмонией [2], менингитом [3], панкреатитом [4], постоперационным лихорадочным синдромом [5] и др. Работы, посвященные применению ПКТ в ревматологии, немногочисленны, а их результаты нередко противоречивы [6–9].

Цель исследования – оценить значимость ПКТ в качестве специфического маркера генерализованной и локальной инфекции у ревматологических пациентов.

Материал и методы

В ходе ретроспективного исследования изучены истории болезни 100 больных (61 женщина, 39 мужчин в возрасте 4–74 лет), находившихся на стационарном обследовании и лечении в НИИР им. В.А. Насоновой в связи преимущественно с воспалительными РЗ, в том числе с СКВ – 23, ревматоидным артритом (РА) – 15, системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) – 15, спондилоартропатиями – 4, полимиозитом – 3, гранулематозом с полиангиитом (Вегенера) – 3, прочими – 22. В процессе обследования у 15 пациентов РЗ было исключено.

Инфекционная патология диагностирована у 41 (41%) из 100 пациентов. В 11 (11%) случаях инфекционный процесс был генерализованным, в 30 (30%) – локальным. В зависимости от выраженности симптоматики лихорадочно-интоксикационного синдрома локальные инфекции по своему течению разделены на легкие ($n=11$) и тяжелые ($n=19$). Наиболее частыми локализациями инфекционного процесса были нижние дыхательные пути ($n=12$), кожа, слизистые оболочки и мягкие ткани ($n=8$), мочевыделительная система ($n=4$; табл. 1.)

Концентрацию ПКТ в сыворотке крови определяли количественным электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas E 411 (Roche, Швейцария). За верхнюю границу нормы принимали концентрацию, равную 0,05 нг/мл. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета программ «Статистика». Различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Группа больных с генерализованной инфекцией включала 11 человек. Медиана (Ме) уровня ПКТ составила в этой группе 3,6 нг/мл [25-й; 75-й перцентили соответственно 2,3; 10,5]. У 7 пациентов инфекционный процесс развился на фоне системного РЗ (СКВ – 4, РА – 1, смешанное заболевание соединительной ткани – 1, ювенильный артрит – 1). В 4 случаях в процессе обследования РЗ было исключено и инфекция расценена как основное заболевание. У всех больных данной группы отмечено тяжелое течение болезни с фебрильной лихорадкой, высокими показателями клинической и лабораторной активности, что в значительной степени затрудняло процесс установления диагноза и проведения дифференциальной диагностики.

У всех пациентов с генерализованной инфекцией уровень ПКТ был выше 0,05 нг/мл, а у 9 (81,8%) из 11 он превышал 2,0 нг/мл и колебался от 2,0 до 19,2 нг/мл. При этом максимальное количество значений данного показателя (54,5%) находилось в интервале от 2,0 до 10,0 нг/мл (табл. 2), что, согласно имеющимся рекомендациям (табл. 3), соответствовало высокой вероятности системной бактериальной инфекции или тяжелого сепсиса.

Следует отметить, что у 2 (18,2%) пациентов была выявлена низкая концентрация ПКТ, несмотря на тяжесть и выраженность заболевания: 0,15 нг/мл – у больного с сепсисом и гнойным артритом и 0,49 нг/мл – у больной с инфекционным эндокардитом.

В группе больных с локальной инфекцией ($n=30$) содержание ПКТ составило 0,24 [0,15; 0,7], в подгруппе с локальной инфекцией тяжелого течения ($n=19$) – 0,33 [0,21; 1,02], в подгруппе с легким течением инфекции – 0,16 [0,08; 0,2]. Только у одного пациента с локальной инфекцией легкого течения уровень ПКТ был $<0,05$ нг/мл. Концентрация ПКТ $>0,5$ нг/мл выявлена у 9 (30%) пациентов только при тяжелых формах болезни.

В 21 (70%) случае локальной инфекции уровень ПКТ был $<0,5$ нг/мл, а в 33,3% случаев находился в интервале 0,1–0,25 нг/мл, что, в соответствии с рекомендациями, свидетельствовало об очень низкой вероятности бактериальной инфекции. У 5 больных он находился в интервале 0,05–0,1 нг/мл, еще у 5 – в пределах 0,25–0,5 нг/мл.

Во всех случаях легких инфекций содержание ПКТ было $<0,5$ нг/мл, а 45,5% значений находилось в интервале 0,1–0,25 нг/мл. При тяжелых локальных инфекциях в указанный интервал укладывались только 26,3% показателей. У 9 (47,4%) больных данной группы уровень ПКТ превы-

Таблица 1 Структура инфекций у обследованных больных ($n=100$)

Инфекционные заболевания	Число больных (%)
Генерализованная инфекция	11
Бактериальный сепсис	8
Генерализованная смешанная грибково-бактериальная инфекция	1
Генерализованный туберкулез легких	1
Инфекционный эндокардит	1
Локальная инфекция	30
Тяжелое течение	19
Острая очаговая и полисегментарная пневмония	11
Поражение мягких тканей, кожи и слизистых оболочек:	5
кандидозный стоматит тяжелого течения	1
гангрена пальцев стоп	2
флегмона бедра	1
распространенное инфицирование и некроз мягких тканей неба и носоглотки	1
Поражение костей и суставов:	2
гнойный моноартрит	1
остеомиелит костей стопы	1
Псевдомембранозный колит	1
Легкое течение	11
Инфекции мочевыводящих путей (острые и обострение хронических)	4
Поражение мягких тканей, кожи и слизистых оболочек:	3
инфицированные афты	1
слизистой оболочки полости рта	1
гнойный бурсит	1
пролежень	1
Острая бронхопневмония легкого течения	1
Обострение хронического гайморита	1
Аденоидит	1
Острый уретрит	1
Всего	41

Таблица 2 Показатели ПКТ в различных группах больных, п (%)

Уровень ПКТ, нг/мл	Генерализованная инфекция (n=11)	Локальная инфекция			Отсутствие инфекции	
		в целом (n=30)	тяжелая (n=19)	легкая (n=11)	в целом (n=59)	активное РЗ (n=47)
<0,05	–	1 (3,3)	–	1 (9,1)	6 (10,2)	4 (8,5)
0,05–0,1	–	5 (16,7)	2 (10,5)	3 (27,3)	21 (35,6)	16 (34,0)
0,1–0,25	1 (9,1)	10 (33,3)	5 (26,3)	5 (45,5)	17 (28,8)	15 (31,9)
0,25–0,5	1 (9,1)	5 (16,7)	3 (15,8)	2 (18,2)	6 (10,2)	5 (10,6)
0,5–2,0	–	7 (23,3)	7 (36,8)	–	7 (11,9)	6 (12,8)
2,0–10,0	6 (54,5)	–	–	–	2 (3,4)	1 (2,1)
>10,0	3 (27,3)	2 (6,7)	2 (10,5)	–	–	–
Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,6 [2,3; 10,5]***	0,24 [0,15; 0,7]*	0,33 [0,21; 1,02]***	0,16 [0,08; 0,2]***	0,15 [0,09; 0,26]**	0,16 [0,1; 0,26]

Примечание. *p=0,004; **p=0,0001; ***p=0,004.

шал 0,5 нг/мл, а 36,8% значений находилось в интервале 0,5–2,0 нг/мл, что соответствовало высокой вероятности локальной бактериальной инфекции, а также возможному наличию системной бактериальной инфекции.

Среди 9 пациентов с локальной инфекцией тяжелого течения в двух случаях (РА, осложнившийся полисегментарной пневмонией, и системная склеродермия с очаговыми некрозами кожи и гангреной пальцев стоп) концентрация ПКТ была очень высокой – 14,3 и 22,6 нг/мл соответственно. У остальных 7 пациентов (пневмония – 4, грибковый стоматит, псевдомембранозный колит, флегмона бедра – по одному случаю каждый) она варьировала от 0,61 до 1,95 нг/мл.

В группе больных (n=59) без признаков вторичной инфекции уровень ПКТ составил 0,15 [0,09; 0,26] нг/мл. 64,4% значений данного показателя находились в интервале 0,05–0,25 нг/мл.

У 9 (15,3%) из 59 пациентов с предполагаемой, но впоследствии не подтвержденной инфекцией содержание ПКТ было >0,5 нг/мл. У 7 больных (системный вариант ЮРА – 4, болезнь Стилла у взрослых, СКВ, лимфома – по одному случаю каждый) оно колебалось от 0,53 до 1,19 нг/мл, у одного – составило 4,2 и еще у одного – 2,24 нг/мл. Повышение концентрации ПКТ до 4,2 нг/мл отмечалось у пациентки с РА на фоне постинфузионной

реакции на введение ритуксимаба без премедикации глюкокортикоидами (ГК). Их не вводили из-за непереносимости метилпреднизолона в анамнезе и отсутствия выраженного обострения РА. Клинические симптомы этой реакции были схожи с симптомами острого инфекционного заболевания: лихорадка до 38,4 °С с ознобом, общая слабость, гипотония. При этом в анализах крови отсутствовали лейкоцитоз (напротив, отмечалась лейкопения до $2,5 \cdot 10^9$ с последующим повышением числа лейкоцитов до $3,9 \cdot 10^9$), сдвиг формулы влево, повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ). Через 2 дня без дополнительных назначений снизилась температура, в течение нескольких дней нормализовалось общее самочувствие. Перед повторным введением ритуксимаба выполнена премедикация дексаметазоном (4 мг), нежелательных реакций не наблюдали.

Вторая пациентка, 19 лет, со значимым повышением уровня ПКТ (2,24 нг/мл), находилась в клинике с диагнозом ЮРА, системный вариант, активность 3-й степени. Проблема дифференциальной диагностики в данном случае заключалась в том, что у больной имелись выраженные системные проявления заболевания (лихорадка до 40,0 °С, гепатоспленомегалия, полисерозит, лимфаденопатия, тромбэндокардит), врожденная патология (открытое овальное окно диаметром 2 мм со сбросом крови слева направо), а также указание в анамнезе на перенесенный инфекционный эндокардит с поражением трикуспидального клапана. Правильный диагноз был поставлен на основании анализа клинической ситуации (развитие симптоматики на фоне отмены метотрексата и ГК), отсутствия очага инфекции при детальном обследовании, отрицательного результата при исследовании на гемокультуру. После возобновления приема метотрексата и метилпреднизолона (с увеличением дозы до 40 мг) клинические и лабораторные симптомы купировались, значения ПКТ нормализовались.

При сравнении показателей ПКТ в трех разных группах выявлено, что в группе с генерализованной инфекцией они были значимо выше, чем у больных с локальной инфекцией (p=0,004) или без инфекции (p=0,0001). Достоверных различий содержания ПКТ в группах больных с локальной инфекцией и без инфекции не выявлено (p=0,9). У больных с тяжелым течением локальной инфекции уровень ПКТ был достоверно выше, чем у больных с легким ее течением (p=0,004).

При анализе значений ПКТ в зависимости от активности РЗ статистически значимых различий не выявлено. Так, в группе больных без инфекции со средней

Таблица 3 Рекомендации по клинической интерпретации результатов определения уровня ПКТ в сыворотке крови [2]

Уровень ПКТ, нг/мл	Интерпретация
≤0,05	Здоровые люди. Бактериальная инфекция отсутствует
0,1–0,25	Вероятность бактериальной инфекции очень мала. Вероятность системной бактериальной инфекции практически отсутствует
0,25–0,5	Возможна локальная бактериальная инфекция. Вероятность системной бактериальной инфекции очень мала
0,5–2	Высокая вероятность бактериальной инфекции. Возможна системная бактериальная инфекция. Рекомендуются повторные определения ПКТ через 6–24 ч
2–10	Высокая вероятность системной бактериальной инфекции. Возможен тяжелый сепсис. Рекомендуется ежедневный контроль уровня ПКТ
>10	Высокая вероятность тяжелого сепсиса. Рекомендуется ежедневный контроль уровня ПКТ

Таблица 4 Распределение больных по группам в зависимости от уровня ПКТ, п (%)

Группы больных	Уровень ПКТ, нг/мл					
	≤0,05 (n=7)	0,05–0,1 (n=26)	0,1–0,25 (n=28)	0,25–0,5 (n=12)	0,5–2,0 (n=14)	>2,0 (n=13)
Генерализованная инфекция	0	0	1 (3,6) ^{***, †}	1 (8,4) ^{**}	0	9 (69,2) ^{***}
Локальная инфекция	1 (14,3) [*]	5 (19,2) ^{**}	10 (35,7) ^{***}	5 (41,7)	7 (50)	2 (15,4) ^{***}
Отсутствие инфекции	6 (85,7) [*]	21 (80,8) ^{**}	17 (60,7) [†]	6 (50) ^{**}	7 (50)	2 (15,4) ^{***}

Примечание. *p=0,02; **p<0,0001; ***p=0,004; †p<0,00001; **p=0,03; ***p=0,01.

и высокой степенью активности РЗ уровень ПКТ составил 0,16 [0,1; 0,26] нг/мл, с низкой – 0,12 [0,48; 0,13] нг/мл (p>0,1).

Большая часть значений ПКТ ниже 0,05 нг/мл и в интервале 0,05–0,1 нг/мл встречались у пациентов без инфекции (85,7 и 80,8% соответственно) и значительно меньше – у пациентов с локальной инфекцией (14,3 и 19,2% соответственно; p=0,02 и p<0,0001; табл. 4). Случаев генерализованной инфекции в этих диапазонах не зарегистрировано.

В интервале 0,1–0,25 нг/мл показатели пациентов с генерализованной инфекцией (3,6%) встречались достоверно реже, чем у больных с локальной инфекцией (35,7%) или без инфекции (60,7%; p=0,004 и p<0,00001 соответственно). Таким образом, эти результаты совпадают с данными рекомендаций, свидетельствующих о малой вероятности бактериальных инфекций в указанном диапазоне значений ПКТ.

В группе больных со значениями ПКТ 0,25–0,5 нг/мл также отмечены совпадения с рекомендациями, указывающими на возможность локальной бактериальной инфекции (41,7% в нашей группе) и очень малую вероятность системной бактериальной инфекции, встречавшуюся значительно реже (8,4%; p=0,03).

В интервале значений ПКТ 0,5–2,0 нг/мл на нашем материале подтверждается тезис о высокой вероятности бактериальной инфекции (50%), в то же время больных с генерализованной инфекцией в этой группе не было.

Повышение содержания ПКТ >2,0 нг/мл значимо чаще (p=0,01) отмечалось среди наших больных с генерализованными формами инфекций, что полностью соответствует существующим рекомендациям.

Примечательно, что при значениях ПКТ в пределах 0,5–2,0 нг/мл его чувствительность и специфичность как маркера системной бактериальной инфекции составили 81,8 и 84,7% соответственно. Уровень ПКТ >2,0 нг/мл имел ту же чувствительность, но специфичность повысилась до 96,6%.

Значения СРБ и СОЭ в разных группах коррелировали с уровнем ПКТ (табл. 5). В группе больных с генерализованной инфекцией, имеющих самые высокие показатели ПКТ, выявлены максимальные значения СРБ и СОЭ. Различия были статистически значимыми при сопоставлении с больными без признаков инфекции (в том числе с активным РЗ). Отмечалась статистически значимая позитивная корреляция концентрации ПКТ и СОЭ (r=0,997; p<0,01).

Согласно площади под характеристической кривой (ROC-анализ) эффективность определения ПКТ при выявлении системной инфекции является «отличной», локальной – «хорошей», при дифференциации системной инфекции от локальной – «очень хорошей» (табл. 6, рис. 1–3).

Обсуждение

ПКТ был впервые описан в 1984 г. как белок, состоящий из 116 аминокислот и имеющий молекулярную массу 14,5 кДа [10]. Первоначально ПКТ привлекал внимание исследователей в качестве возможного маркера злокачественных новообразований. Впервые данные о повышении концентрации ПКТ в крови при воспалении были получены группой французских военных врачей, которые изучали маркеры острого повреждения легкого у больных с обширными ожогами во время войны

Таблица 5 Значения ПКТ, СРБ и СОЭ в исследуемых группах, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Генерализованная инфекция (n=11)	Локальная инфекция (n=30)	Отсутствие инфекции	
			в целом (n=59)	активное РЗ (n=47)
ПКТ	3,6 [2,3; 10,5] ^{*, **, ***}	0,24 [0,15; 0,7] [*]	0,15 [0,1; 0,26] ^{**}	0,16 [0,1; 0,26] ^{***}
СРБ	165 [117,4; 237,5]	120,5 [55; 148,3] ^{*, **}	58,9 [16,3; 136,5] [†]	70 [20,8; 162] ^{**}
СОЭ	79 [57,5; 84] ^{***}	45 [38,6; 39] ^{***}	42 [24; 53] ^{***}	42 [29,5; 53] ^{***}

Примечание. *p<0,001; **p=0,001; ***p=0,002, †p=0,003; **p=0,009; ***p=0,0002.

Таблица 6 Диагностическое значение определения ПКТ у больных с РЗ

Показатель	Системная инфекция/ без инфекции	Локальная инфекция/ без инфекции	Системная инфекция/ локальная инфекция
ДЧ, %	82	63	73
ДС, %	98	66	93
ППК	0,9	0,7	0,85
ВГН	2,3	0,2	2,3

Примечание. ДЧ – диагностическая чувствительность теста, ДС – диагностическая специфичность теста, ППК – площадь под кривой (ROC-анализ), ВГН – верхняя граница нормы.

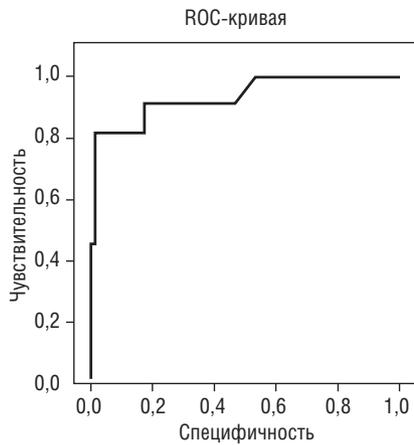


Рис. 1. Системная инфекция/без инфекции. ППК=0,9 (эффективность теста отличная), ДЧ=82%, ДС=98%, ВГН=2,3

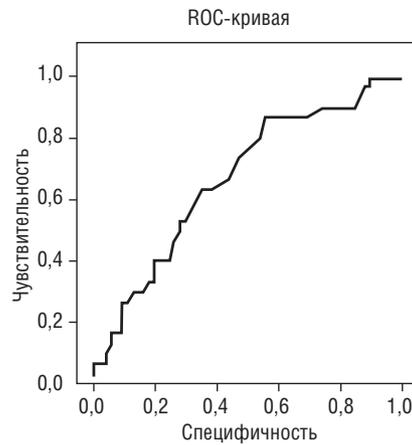


Рис. 2. Локальная инфекция/без инфекции. ППК=0,7 (эффективность теста хорошая), ДЧ=63%, ДС=66%, ВГН=0,2

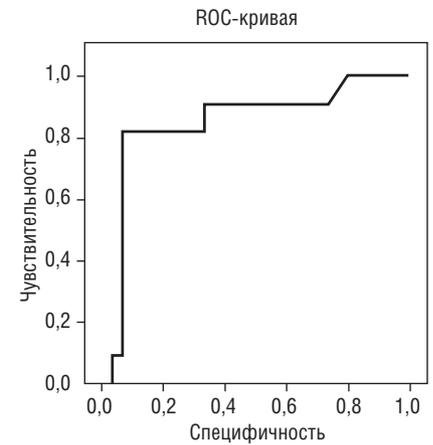


Рис. 3. Системная инфекция/локальная инфекция. ППК=0,85 (эффективность теста очень хорошая), ДЧ=73%, ДС=93%, ВГН=2,3

в Персидском заливе. У многих из этих пациентов концентрация ПКТ была во много раз выше, чем при новообразованиях. Ретроспективный анализ показал, что у больных с наиболее высокими уровнями ПКТ в крови развивались инфекционные осложнения, в том числе сепсис и септический шок [11]. Эти результаты впервые позволили установить взаимосвязь между уровнем ПКТ в крови и наличием системного воспаления.

Впоследствии в разных странах выполнено большое количество работ, в которых изучали роль ПКТ в качестве маркера тяжелой инфекции, а также медиатора системного воспаления.

В настоящее время показано, что ПКТ не является маркером инфекции как таковой, а отражает степень ее генерализации в макроорганизме. Наиболее высокие значения ПКТ наблюдаются при тяжелых системных бактериальных, паразитарных или грибковых инфекциях. У больных с локальными бактериальными или вирусными инфекциями, а также воспалительными заболеваниями неинфекционного генеза содержание ПКТ не превышает 0,1 нг/мл или увеличивается незначительно (до 1,5 нг/мл). Эти данные полностью согласуются с результатами нашего исследования, где уровень ПКТ был значимо повышен (>2,0 нг/мл) у большинства (82%) больных с системными инфекциями, а при локальных инфекциях у 70% больных он не превышал 0,5 нг/мл. В отсутствие инфекционного процесса, в том числе и при активном РЗ, концентрация ПКТ была существенно ниже и в большинстве случаев (74,6 и 74,5% соответственно) не превышала 0,25 нг/мл.

Особого внимания заслуживает вопрос о значимости пороговых показателей ПКТ при РЗ. Высокий уровень ПКТ описан (при отсутствии инфекции) при различных РЗ – гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) [12], болезни Кавасаки [13], синдроме Стилла взрослых [14] и др. Учитывая высокие уровни ПКТ у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом, V. Schwengert и соавт. [15] предложили повысить пороговое значение теста до 1 нг/мл для диагностики тяжелых системных инфекций при данном РЗ. В исследовании японских авторов значения ПКТ, составлявшие ≥ 1 нг/мл, имели более высокую специфичность для распознавания сепсиса и были

приемлемы для дифференциальной диагностики системных бактериальных инфекций и воспалительных РЗ [16]. У наших пациентов с активными РЗ в отсутствие инфекционного процесса уровень ПКТ составил 0,16 [0,1; 0,26], однако при системном варианте ЮРА и болезни Стилла значения ПКТ (0,5 [0,15; 0,61]) были выше, чем у остальных пациентов. Данное обстоятельство необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики.

По данным ROC-анализа, оптимальные значения чувствительности (82%) и специфичности (98%) ПКТ в диагностике системной инфекции у больных РЗ соответствовали концентрации ПКТ 2,3 нг/мл, при этом ППК составляла 0,9, что указывает на высокую клиническую информативность теста. Другие отечественные исследователи также делают заключение о возможности применения разных пороговых значений ПКТ при обследовании различных групп пациентов [17]. Результаты систематического обзора литературы и метаанализа 9 проспективных исследований, посвященных оценке клинического значения ПКТ при аутоиммунных заболеваниях, показали высокую эффективность ПКТ-теста для диагностики системной бактериальной инфекции у пациентов с аутоиммунной патологией при использовании порогового уровня ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл [8].

Авторы настоящей статьи полностью согласны с мнением большинства исследователей, которые полагают, что к интерпретации высоких значений ПКТ у больных системными РЗ следует подходить с осторожностью. Вне всякого сомнения, вопросы определения диагностически значимых пороговых значений ПКТ заслуживают дальнейшего изучения в ходе проспективных сравнительных исследований.

Таким образом, определение ПКТ несомненно способствует диагностике генерализованных инфекций, а также дифференциальной диагностике системных РЗ и инфекционной патологии в случаях, протекающих с выраженными клиническими и лабораторными показателями воспалительной активности процесса. Однако результаты определения ПКТ обязательно следует рассматривать в контексте имеющегося клинического симптомокомплекса и данных дополнительных исследований.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006;34(7):1996–2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36>.
- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363(9409):600–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15591-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15591-8).
- Julian-Jimenez A, Flores Chacartegui M, Palomo de los Reyes MJ, Brea-Zubigaray S. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein in the acute meningitis in the emergency department. *Neurologia*. 2013;28(3):189–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2011.09.009>. Epub 2011 Nov 9.
- Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg*. 2007;245(5):745–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000252443.22360.46>.
- Laifer G, Wasner M, Sendi P, et al. Dynamics of serum procalcitonin in patients after major neurosurgery. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(8):679–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01205.x>.
- Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases—where are we now? *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Oct;40(2):176–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.10.004>. Epub 2010 Feb 4.
- Trallero-Araguas E, Selva-O'Callaghan A, Vilardell-Tarres M. Serum procalcitonin levels in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Curr Rheum Rev* 2007;3(2):107–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/157339707780619403>.
- Wu JY, Lee SH, Shen CJ, 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):3034–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34512>.
- Shen CJ, Wu MS, Lin KH, et al. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(6):807–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-012-1812-6>. Epub 2013 Jan 21.
- Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, et al. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS Lett*. 1984;167(1):93–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0014-5793\(84\)80839-X](http://dx.doi.org/10.1016/0014-5793(84)80839-X).
- Bohuon CA. Brief history of procalcitonin. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 2:146–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02900727>.
- Moosig F, Csernok E, Reinhold-Keller E, et al. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 1998;25(8):1531–33.
- Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, et al. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J Infect*. 2004;48(2):199–205. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2003.08.002>.
- Scire CA, Cavagna L, Perotti C, et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):123–8.
- Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection*. 1998;26(5):274–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02962246>.
- Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 2008;35(1):114–9.
- Лапин СВ, Маслянский АЛ, Лазарева НМ и др. Значение количественного определения прокальцитонина для диагностики септических осложнений у больных с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;(1):28–33. [Lapin SV, Maslyanskiy AL, Lazareva NM, et al. The value of quantitative analysis of procalcitonine in diagnostics of septic complications in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;(1):28–33. (In Russ.)]