

# ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЫВОРОТОЧНОГО ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИЙ И РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Дифференциальная диагностика между активностью ревматического заболевания (РЗ) и развитием инфекционного процесса нередко крайне сложна из-за сходства клинических и лабораторных проявлений, а также их недостаточной специфичности. Цель исследования: оценить значимость прокальцитонинового (ПКТ) теста в качестве специфического маркера генерализованной и локальной инфекции у пациентов с РЗ, а также определить его роль в оценке активности воспалительного процесса при различных РЗ. Материал и методы: в ходе ретроспективного исследования изучены истории болезни 145 больных (женщины – 101, мужчины – 44, возраст – 3–79 лет), 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 (Roshe, Швейцария). Результаты: инфекционный процесс диагностирован у 85 человек, генерализованный – у 13, локальный – у 72. Локальные инфекции по своему течению разделены на легкие – 41 и тяжелые – 31. У пациентов с генерализованной инфекцией уровень ПКТ в 77% случаев превышал 2,0 нг/мл, в 46,2% случаев – 10,0 нг/мл. Медиана (Ме) ПКТ в группе с генерализованной инфекцией составила 3,6 [2,26; 10,5]. В случае локальной инфекции тяжелого течения Ме ПКТ превышала пороговые значения и составила 0,49 [0,19; 1,5] нг/мл, при локальной инфекции легкого течения показатели ПКТ достоверно не отличались от показателей группы без инфекции (Ме = 0,13 [0,08; 0,25] и 0,09 [0,06; 0,18] нг/мл,  $p > 0,05$ ). Максимальные значения ПКТ в отсутствие инфекции и при высокой активности ревматического процесса выявлены при болезни Стилла взрослых (БСВ) – Ме = 0,26 [0,10; 0,61] нг/мл, умеренное повышение – при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) с системным началом – Ме = 0,2 [0,14, 0,24] нг/мл, ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА) – Ме = 0,2 [0,1; 0,26] нг/мл, системной красной волчанке (СКВ) – Ме = 0,19 [0,11, 0,39] нг/мл. Выводы: определение уровня ПКТ, несомненно, способствует диагностике генерализованных инфекций, а также дифференциальной диагностике системных РЗ и инфекционного процесса. Для определения порогового значения ПКТ при различных РЗ необходимы дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** прокальцитонин, ревматические заболевания, генерализованные инфекции, локальные инфекции.

G.M. TARASOVA, B.S. BELOV, A.G. DILBARYAN, D.V. BUKHANOVA, S.I. GLUKOVA

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

## SIGNIFICANCE OF SERUM PROCALCITONIN FOR DIFFERENTIATING INFECTIONS FROM RHEUMATIC DISEASES

Differentiation between flare of a rheumatic disease (RD) and the development of infectious process is often extremely difficult due to the similarity of clinical and laboratory manifestations, as well as their lack of specificity. Objective of the study: to assess the significance of procalcitonin (PCT) test as a specific marker of generalized and local infection in patients with RD, and also to determine its role in assessing the inflammatory process activity in various RDs. Material and methods: The case records of 145 patients (101 women, 44 men, age of 3–79 years), who were undergoing inpatient examination and treatment at Nasonova Research Institute of Rheumatology, were examined during the retrospective study. The serum PCT level was determined by the quantitative electrochemiluminescence method using the Cobas E 411 analyzer (Roshe, Switzerland). Results: The infectious process was diagnosed in 85 patients, the generalized one in 13 and the local one in 72. Local infections were divided into those with the light course – 41 and with the severe course – 31. In patients with generalized infection, the PCT level exceeded 2.0 ng/ml in 77% of cases and in 10.0 ng/ml in 46.2% of cases. Median (Me) PCT was 3.6 [2.26; 10.5] in the group with generalized infection. Me PCT exceeded the threshold values and amounted to 0.49 [0.19; 1.5] ng/ml in the case of a local infection with the severe course, PCT indices did not significantly differ from those of the group without infection (Me = 0.13 [0.08; 0.25] and 0.09 [0.06; 0.18] ng/ml,  $p > 0.05$ ).with a local infection of the lungs, The maximum values of PCT in the absence of infection and with a high activity of the rheumatic process were detected in patients with Adult-onset Still's Disease (AOSD) – Me = 0.26 [0.10; 0.61] ng/ml, moderate increase was detected in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (JIA) – Me = 0.2 [0.14, 0.24] ng/ml, juvenile rheumatoid arthritis (JRA) – Me = 0.2 [0.1; 0.26] ng/ml, systemic lupus erythematosus (SLE) – Me = 0.19 [0.11, 0.39] ng/ml. Conclusions: Determining PCT level undoubtedly contributes to the diagnosis of generalized infections, and differential diagnosis of systemic RD from the infectious process. Further research is required to determine the PCT threshold value for various RDs.

**Keywords:** procalcitonin test, rheumatic diseases, generalized infections, local infections.

## ВВЕДЕНИЕ

В современной ревматологии проблема коморбидных инфекций по-прежнему сохраняет свое значение. Дифференциальная диагностика обострений ревматических заболеваний (РЗ) и инфекционных осложнений нередко вызывает большие затруднения. Это обусловлено наличием схожих клинических симптомов (лихорадка, инфильтраты в легких и т. д.), а также неспецифичностью широко используемых лабораторных параметров (СОЭ, С-реактивный белок) и инструментальных методов исследования. Бактериологическое исследование также обладает недостаточной чувствительностью и нередко требует определенного времени. В связи с этим очевидна потребность в поиске биомаркера, обладающего достаточной чувствительностью и специфичностью в диагностике инфекций у больных РЗ. Несомненный интерес среди таких маркеров представляет сывороточный прокальцитонин (ПКТ), повышение концентрации которого является характерным признаком бактериальной инфекции.

Цель исследования: оценить значимость ПКТ-теста в качестве маркера генерализованной и локальной инфекции у ревматологических пациентов, а также определить его роль в оценке активности воспалительного процесса при различных РЗ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе ретроспективного исследования изучены истории болезни 145 больных (женщины – 101, мужчины – 44, возраст – 3–79 лет), находившихся на стационарном обследовании и лечении в НИИР им. В.А. Насоновой в связи преимущественно с воспалительными РЗ, в т. ч. с системной красной волчанкой (СКВ) – 39, ревматоидным артритом (РА) – 32, болезнью Стилла взрослых (БСВ) – 8, ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) – 10, АНЦА-ассоциированными васкулитами – 10, подагрой – 4, прочими РЗ – 35. У 5 больных РЗ было исключено (у 4 из них диагностированы миелопролиферативные заболевания). Инфекционная патология была выявлена у 85 (58,6%) из 145 пациентов, у 13 (8,9%) из них диагностирована генерализованная инфекция, у 72 (49,7%) – локальная. В зависимости от выраженности лихорадочно-интоксикационного синдрома локальные инфекции по своему течению разделены на легкие ( $n = 41$ ) и тяжелые ( $n = 31$ ). Наиболее частыми локализациями инфекционного процесса были нижние дыхательные пути ( $n = 29$ ), мочевыделительная система ( $n = 14$ ), а также кожа, слизистые оболочки и мягкие ткани ( $n = 10$ ) (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 13 человек. Медиана (Ме) уровня ПКТ составила в этой группе 3,6 нг/мл [25-й; 75-й перцентили соответственно

**Таблица 1. Структура инфекций у обследованных больных ( $n = 145$ )**

| Инфекционные заболевания   | Число больных                          |
|--|--|
| Генерализованная инфекция  | 13                                     |
| Бактериальный сепсис   | 11                                     |
| Генерализованная смешанная грибково-бактериальная инфекция   | 1                                      |
| Инфекционный эндокардит  | 1                                      |
| Локальная инфекция   | 72                                     |
| Тяжелое течение  | 31                                     |
| Поражение ЖКТ:<br>- псевдомембранозный колит<br>- острый панкреатит  | 4<br>1<br>3                            |
| Поражение костей и суставов:<br>- инфекционный артрит  | 2<br>2                                 |
| Поражение мягких тканей, кожи:<br>- гангрена пальцев<br>- инфицированные пролежни, трофические язвы  | 4<br>1<br>3                            |
| Поражение дыхательных путей и ЛОР-органов:<br>- полисегментарная пневмония<br>- туберкулез легких (инфильтративный/милиарный)<br>- острый гнойный бронхит<br>- фарингомикоз<br>- острый гнойный отит<br>- ОРВИ | 20<br>14<br>1<br>2<br>1<br>1<br>1<br>1 |
| Вирусный гепатит С   | 1                                      |
| Легкое течение   | 41                                     |
| Поражение ЖКТ:<br>- кандидоз пищевода<br>- дивертикулит  | 3<br>2<br>1                            |
| Поражение дыхательных путей и ЛОР-органов:<br>- гайморит<br>- острый фарингит<br>- очаговая пневмония<br>- острый бронхит  | 17<br>2<br>3<br>8<br>4                 |
| Подострый вирусный миокардит   | 1                                      |
| Инфекция мочевыводящих путей   | 14                                     |
| Поражение мягких тканей, кожи, слизистых:<br>- инфицированные натоптыши<br>- трофическая язва голени с признаками инфицирования<br>- обострение хронической герпетической инфекции кожи и слизистых            | 6<br>1<br>3<br>2                       |
| Всего  | 85                                     |

2,26; 10,52]. У 10 пациентов инфекционный процесс развивался на фоне системного РЗ (СКВ – 4, системная склеродермия (ССД) + полимиозит, полимиозит, РА, смешанное заболевание соединительной ткани, ювенильный артрит + болезнь Бехчета, РА + ССД – по 1 случаю каждое). В 3 случаях в процессе обследования РЗ было исключено, и инфекция расценена как основное заболевание. У 10 (77%) из 13 пациентов данной группы уровень ПКТ был выше 2 нг/мл, у 6 (46,2%) – превышал 10,0 нг/мл, что, согласно имеющимся рекомендациям, соответствовало высокой вероятности системной бактериальной инфекции или тяжелого сепсиса (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что в 3 (23,1%) случаях регистрировались достаточно низкие концентрации ПКТ, несмотря на тяжесть инфекционного процесса, а именно: 0,15 нг/мл – при развитии гнойного артрита, осложненного сепсисом, у пациентки с РА, 0,27 нг/мл – у больной с сепсисом и полимиозитом и 0,49 нг/мл – у больной с инфекционным эндокардитом.

В группе больных с локальной инфекцией легкого течения (n = 41) уровень ПКТ не превышал 2,0 нг/мл, а его Ме составила 0,13 [0,08; 0,25]. Значения ПКТ преимущественно находились в интервалах 0,05–0,1 (31,7% случаев) и 0,1–0,25 (31,7%) и реже в интервале 0,5–2,0 (12,2%). В целом у 73,2% больных значения ПКТ не превышали 0,25 нг/мл.

В группе больных с локальной инфекцией тяжелого течения (n = 31) Ме ПКТ составила 0,60 [0,19; 1,84],

**Таблица 3. Показатели ПКТ в различных группах больных, абс. (%)**

| Уровень ПКТ, нг/мл         | Генерализованная инфекция (n = 13) | Локальная инфекция  |                     | Отсутствие инфекции (n = 60) |
|----------------------------|------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
|                            |                                    | Тяжелая (n = 31)    | Легкая (n = 41)     |                              |
| 0,05                       | -                                  | 1 (3,2)             | 4 (9,78)            | 13 (21,7)                    |
| 0,05–0,1                   | -                                  | 2 (6,5)             | 13 (31,7)           | 19 (31,7)                    |
| 0,1–0,25                   | 1 (7,7)                            | 5 (16,1)            | 13 (31,7)           | 16 (26,7)                    |
| 0,25–0,5                   | 2 (15,4)                           | 6 (19,4)            | 6 (14,6)            | 6 (10,0)                     |
| 0,5–2,0                    | -                                  | 12 (38,7)           | 5 (12,2)            | 6 (10,0)                     |
| 2,0–10,0                   | 4 (30,8)                           | 3 (9,7)             | -                   | -                            |
| >10,0                      | 6 (46,2)                           | 2 (6,5)             | -                   | -                            |
| Ме [25-й; 75-й перцентили] | 3,6 [2,26; 10,52] а                | 0,60 [0,19; 1,84] b | 0,13 [0,08; 0,25] c | 0,09 [0,06; 0,18] d          |

a–b p < 0,05, a–c p < 0,05, a–d p < 0,05, b–c p < 0,05.

а наибольшее количество его значений (38,7%) находилось в диапазоне 0,5–2,0 нг/мл, что, согласно рекомендациям, соответствует высокой вероятности бактериальной инфекции, а также возможному наличию системной бактериальной инфекции. В целом у 83,9% больных значения ПКТ не превышали 2,0 нг/мл. У 5 (16,1%) пациентов уровень ПКТ превышал 2,0 нг/мл, у двух из них этот показатель составлял > 10 нг/мл, что обычно свидетельствует о высокой вероятности тяжелого сепсиса. Оба последних пациента имели тяжелую инфекцию без генерализации процесса.

Первый пациент, мужчина 37 лет (ПКТ = 22,6 нг/мл), наблюдался с диагнозом: системная склеродермия хронического течения, лимитированная форма, синдром Рейно, склеродактилия, дигитальные язвочки, некрозы кожи, гангрена второго пальца правой кисти и третьего пальца левой кисти, легочная артериальная гипертензия, 4 ФК. Во время госпитализации повысилась температура до фебрильных цифр, вслед за этим появились признаки сухой гангрены дистальных фаланг второго пальца правой кисти и третьего пальца левой кисти (постоянная интенсивная боль, характерные локальные изменения, повышение показателей СРБ и СОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево).

Вторая пациентка, 27 лет (ПКТ = 24,7 нг/мл), наблюдалась с диагнозом: системная красная волчанка, активность 2, экссудативный плеврит, гематологические нарушения, синдром Рейно, синдром Шегрена, иммунологические нарушения. В ходе госпитализации у больной появился выраженный болевой синдром в эпигастральной и левой подвздошной областях без признаков раздражения брюшины, повысилась температура до фебрильных цифр. Был заподозрен острый панкреатит, что нашло свое подтверждение при дополнительном обследовании (повышение СОЭ и СРБ, лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, нарастание панкреатических ферментов, изменения на УЗИ).

**Таблица 2. Рекомендации по клинической интерпретации результатов определения уровня ПКТ в сыворотке крови [1]**

| Уровень ПКТ, нг/мл | Интерпретация   |
|--------------------|---|
| 0,05 (0,1)         | 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  |
| 0,5–2,0            | Высокая вероятность бактериальной инфекции. Возможна системная бактериальная инфекция. Рекомендуются повторные определения ПКТ через 6–24 ч |
| 2,0–10,0           | Высокая вероятность системной бактериальной инфекции. Возможен тяжелый сепсис. Рекомендуется ежедневный контроль уровня ПКТ                 |
| >10,0              | Высокая вероятность тяжелого сепсиса. Рекомендуется ежедневный контроль уровня ПКТ  |

В группе больных без инфекции ( $n = 60$ ) Ме уровня ПКТ составила 0,09 [0,06; 0,19]. Большинство показателей ПКТ (79,6%) не превышали 0,25 нг/мл. Только у 6 (10,2%) пациентов уровень ПКТ находился в интервале 0,5–2,0 нг/мл, при этом в одном случае – у пациентки с высокой активностью СКВ (индекс SLEDAI = 25) он составил 1,8 мг/мл.

При сравнении значений ПКТ в трех различных группах выявлено, что при генерализованной инфекции эти показатели значимо ( $p < 0,05$ ) превышали таковые в группах с локальной инфекцией (как тяжелого, так и легкого течения), а также без инфекции (табл. 3).

Вместе с тем при тяжелой локальной инфекции показатели ПКТ были значительно выше, чем у больных с инфекцией легкого течения – 0,6 [0,194 1,84] и 0,13 [0,08; 0,25] соответственно ( $p < 0,05$ ).

У 73,2% больных с инфекцией легкого течения значения ПКТ были ниже 0,25 нг/мл, в то время как при тяжелых формах у 74,3% пациентов они превышали данный уровень с максимумом (38,7%) в диапазоне 0,5–2,0 нг/мл, что может иметь дополнительное диагностическое и прогностическое значение и оказать помощь в определении объемов и сроков антибактериальной терапии.

В целом при локальных инфекциях у 69,4% больных значения ПКТ не превышали 0,5 нг/мл.

**Таблица 4. Уровень ПКТ при различных РЗ без инфекции**

| Заболевание  | Уровень ПКТ, нг/мл (Ме) |
|--|-------------------------|
| Болезнь Стилла у взрослых, $n = 6$   | 0,26 [0,1; 0,5]         |
| ЮИА с системным началом, $n = 4$   | 0,2 (0,14; 0,24)        |
| ЮРА, $n = 6$   | 0,2 [0,1; 0,26]         |
| СКВ, $n = 13$  | 0,19 [0,11; 0,39]       |
| Системный васкулит, $n = 2$  | 0,1 [0,07; 0,53]        |
| Полимиозит, $n = 2$  | 0,1 [0,07; 0,14]        |
| РА, $n = 17$   | 0,07 [0,04; 0,08]       |
| Псориатический артрит, $n = 2$   | 0,07 [0,07; 0,08]       |
| Болезнь Бехчета, $n = 3$   | 0,06 [0,05; 0,06]       |
| Другие РЗ (болезнь Шегрена с криоваскулитом – 1, смешанное заболевание соединительной ткани – 1, подагра – 1, анкилозирующий спондилит – 1, полихондрит – 1) | 0,1 [0,08; 0,14]        |
| Всего, $n = 60$  | 0,09 [0,06; 0,18]       |

Среди пациентов без признаков вторичной инфекции мы выделили подгруппы больных с СКВ, РА, БСВ, ЮРА, ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) с системным началом и др. (табл. 4).

В целом при различных РЗ в отсутствие инфекции значения ПКТ, как правило, не превышали 0,1 нг/мл (Ме = 0,09 [0,06; 0,18]). Данное обстоятельство при наличии лихорадочного синдрома, высоких значений СОЭ и СРБ, безусловно, помогло в проведении дифференциальной диагностики и исключении предполагаемой инфекции.

Повышение уровня ПКТ было зарегистрировано при БСВ – Ме 0,26 [0,1; 0,5] нг/мл, ЮРА – 0,2 (0,1; 0,26) нг/мл, ЮИА с системным началом – 0,2(0,14; 0,24) нг/мл, СКВ – 0,19 [0,11; 0,39] нг/мл. Значимые различия были получены при сопоставлении БСВ и СКВ с РА,  $p = 0,01$  и  $p = 0,001$  соответственно. Несмотря на небольшое повышение, большинство показателей ПКТ при ЮРА, ЮИА и СКВ укладывались в интервалы значений до 0,25 мг/мл, при которых, согласно клиническим рекомендациям, вероятность бактериальной инфекции очень мала, а вероятность системной инфекции практически отсутствует.

При БСВ Ме ПКТ составила 0,26 [0,1; 0,5] нг/мл. Половина значений была в интервалах до 0,25 нг/мл, еще 50% – от 0,25 до 0,5 нг/мл (возможна локальная бактериальная инфекция, вероятность системной бактериальной инфекции очень мала). Вместе с тем при БСВ с учетом клинической картины и, как правило, при наличии очень высоких лабораторных показателей воспалительной активности всегда приходится проводить дифференциальную диагностику, в первую очередь с системной инфекцией. Значения ПКТ до 0,5 нг/мл такую инфекцию практически исключают.

Интересно, что при РА без инфекции ( $n = 17$ ) регистрировались очень низкие показатели ПКТ (0,07 [0,04; 0,08]), аналогичные – при псориатическом артрите и болезни Бехчета. При этом значения СРБ у пациентов с РА были очень высокими – Ме = 70,8 [42,4; 138,0]. Такая диссоциация между значениями ПКТ и СРБ при высокой активности РЗ, безусловно, имеет большое диагностическое значение в плане исключения инфекционного процесса.

В группе больных с СКВ без инфекции также имело место значительное повышение уровня СРБ – Ме = 26,7 [8,1; 43,2], что в целом нехарактерно для данного РЗ. При этом практически все пациенты имели лихорадочный синдром, а также повышение СОЭ и СРБ, которые в данном случае являлись отражением активности и тяжести заболевания. Вместе с тем повышение уровня СРБ при СКВ – частый признак присоединения вторичной инфекции, особенно при длительной комбинированной

**Таблица 5. Диагностическое значение определения ПКТ у больных с РЗ**

| Показатель | Системная инфекция / без инфекции | Локальная инфекция / без инфекции | Системная инфекция / локальная инфекция |
|------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|
| ДЧ, %      | 77                                | 61                                | 69                                      |
| ДС, %      | 100                               | 62                                | 93                                      |
| ППК        | 0,95                              | 0,7                               | 0,87                                    |
| ВГН        | 2,03                              | 0,15                              | 2,33                                    |

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

иммуносупрессивной терапии. В таких ситуациях низкие или незначительно повышенные значения ПКТ ( $Me = 0,19 [0,11; 0,39]$ ) помогают исключить генерализованную инфекцию (но только в совокупности с результатами других методов обследования) и решить вопрос об усилении иммуносупрессивной терапии.

По данным ROC-анализа, эффективность определения ПКТ при выявлении системной инфекции является «отличной», локальной – «хорошей», при дифференциации системной инфекции от локальной – «очень хорошей» (табл. 5, рис. 1–3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

ПКТ представляет собой прогормон, предшественник гормона кальцитонина, который участвует в метаболизме кальция и поддерживает его постоянный уровень в крови. Полипептид представляет собой белок длиной 116 аминокислот с мол. массой 13 кД, синтезируется С-клетками щитовидной железы и в норме обнаруживается в крови в следовых количествах [2].

При наличии бактериальной инфекции, воздействию токсинов и особенно при септических состояниях увеличивается экстрацеллюлярный синтез ПКТ клетками печени, почек, легких, мышечной ткани, адипоцитами, макрофагами и моноцитами, что приводит к значительному повышению его уровня в сыворотке крови. В качестве основных индукторов синтеза ПКТ рассматриваются липополисахарид бактериальной стенки и фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), а также другие провоспалительные молекулы: эндотоксины, интерлейкин-1, 2 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6) [3]. Показано, что нейтрализующие антитела к ПКТ улучшают выживаемость на экспериментальных моделях сепсиса, что позволяет отнести эту молекулу к провоспалительным медиаторам [4].

В современной клинической практике в течение последних 10 лет ПКТ используют для диагностики сепсиса, тяжелых бактериальных инфекций, инфекционных осложнений у хирургических больных, оценки эффективности лечения, оценки прогноза при тяжелых инфекциях, дифференциальной диагностики при лихорадке неясного генеза [5–8].

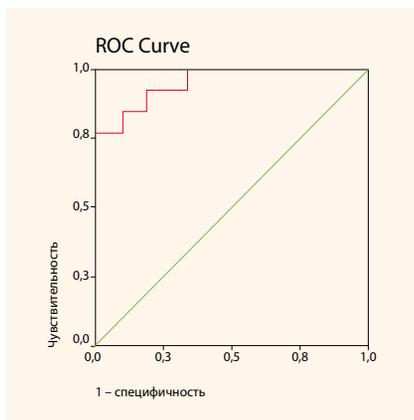
Преимуществом определения ПКТ является то, что его синтез при системном воспалительном ответе может нарастать в течение первых 2–4 ч и достигает максимума через 12 ч, т. е. раньше по сравнению с другими белками острой фазы [9]. Стабильность этого белка, устойчивость к средним и низким температурам, постоянство присутствия в плазме в течение 24 ч, простота методики позволяют рекомендовать его определение в рутинных условиях. Применение антимикробных препаратов, анальгетиков, антикоагулянтов, диуретиков, вазоактивных средств не влияет на концентрацию ПКТ [10]. В отличие от других маркеров инфекций, в частности неоптерина, дисфункция почек мало влияет на период полувыведения ПКТ [11].

В настоящее время показано, что ПКТ отражает степень генерализации и тяжести инфекционного процесса и часто определяет прогноз заболевания. Самые высокие значения ПКТ наблюдаются при тяжелых системных бактериальных, паразитарных и грибковых инфекциях. При очаговых и вирусных инфекциях, а также при воспалительных заболеваниях неинфекционного генеза содержание ПКТ в основном не превышает 0,1 нг/мл или незначительно увеличивается до 1,5 нг/мл.

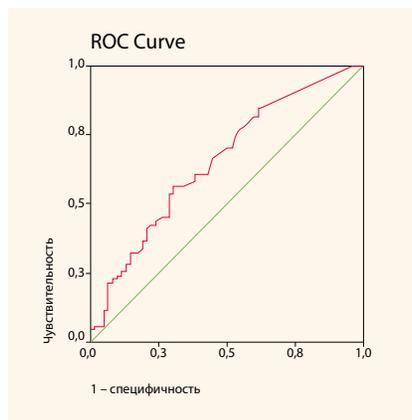
Повышение уровня ПКТ описано при различных РЗ-гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) [12], болезни Kawasaki [13], БСВ [14] и др. Учитывая высокие уровни ПКТ у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом, V. Schwenger et al. [15] предложили повысить пороговое значение теста до 1 нг/мл для диагностики тяжелых системных инфекций при данном РЗ. В исследовании японских авторов значения ПКТ, составлявшие  $\geq 1$  нг/мл, имели более высокую специфичность для распознавания сепсиса и были приемлемы для дифференциальной диагностики системных бактериальных инфекций и воспалительных РЗ [16].

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

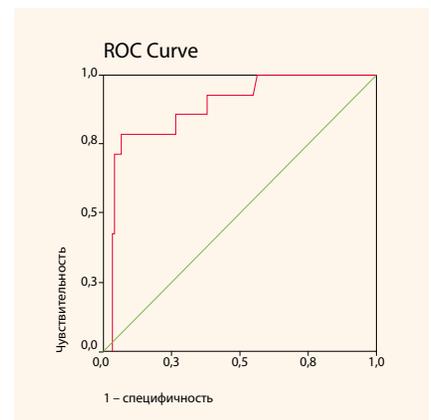
**Рисунок 1. Системная инфекция / без инфекции**



**Рисунок 2. Локальная инфекция / без инфекции**



**Рисунок 3. Системная инфекция / локальная инфекция**



ПКТ-теста для диагностики системной бактериальной инфекции у пациентов с аутоиммунной патологией при использовании порогового уровня ПКТ  $\geq 0,5$  нг/мл [18].

С данными литературы согласуются результаты нашего исследования, где было показано, что уровень ПКТ значительно повышался ( $>2,0$  нг/мл) у большинства (77%) ревматологических больных с тяжелыми генерализованными инфекциями, а при локальных инфекциях в 70% случаев его значения не превышали 0,5 нг/мл.

При отсутствии инфекции, несмотря на высокие показатели СОЭ и СРБ у большинства больных, концентрация ПКТ в большинстве случаев (80%) не превышала 0,25 нг/мл, а в 53,3% – 0,1 нг/мл. В нашей группе больных при отсутствии инфекции максимальные значения ПКТ определялись при БСВ. Небольшое повышение значений ПКТ наблюдали у больных с ЮРА, ЮИА с системным началом и СКВ, однако большинство показателей укладывались в интервалы значений до 0,25 мг/мл. Этот уровень,

вероятно, можно расценивать как пороговый для диагностики локальной инфекции, в основном тяжелого течения, у ревматологических больных. Значение ПКТ 2,0 нг/мл может быть предложено в качестве порогового при диагностике генерализованной инфекции у больных с РЗ.

Таким образом, определение ПКТ, несомненно, способствует диагностике генерализованных инфекций, а также дифференциальной диагностике системных РЗ и инфекционного процесса. При интерпретации значений ПКТ следует учитывать конкретную ревматическую нозологию, а также весь комплекс клинических, лабораторных и инструментальных данных. Вопросы определения пороговых значений ПКТ для диагностики тяжелых инфекций при РЗ, несомненно, заслуживают дальнейшего изучения на больших выборках пациентов.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

#### ЛИТЕРАТУРА

- 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): 600-607.
- Becker KL, Nylen ES, White JC et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(4): 1512-1525.
- Dahaba AA, Metzler H. Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator? *Minerva Anesthesiol*, 2009, 75(7-8): 447-452.
- Tavares E, Minano FJ. Immunoneutralization of the aminoprocacalcitonin peptide of procalcitonin protects rats from lethal endotoxaemia: neuroendocrine and systemic studies. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119(12): 519-534.
- Ромашева М.Л., Прошин Д.Г. Диагностика сепсиса у больных в критических состояниях. *Общая реаниматология*, 2007, 3(4): 34-36. / Romasheva ML, Proshin DG. Diagnosis of sepsis in critically ill patients. *Obschay Reanimatologia*, 2007, 3 (4): 34-36.
- Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med*, 2011, 171(15): 1322-1331.
- 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.
- Лобань Н.В., Федотова Н.Ю., Лысенко А.С. Опыт применения количественного теста на прокальцитонин для оценки эффективности антибактериальной терапии у детей первого года жизни. *Вопр. диагн. педиатр.*, 2009, 1(1): 37-40. / Loban NV, Fedotova NYu, Lysenko AS. Experience in using a quantitative procalcitonin test to assess the effectiveness of antibiotic therapy in infants. *Vopr. Diagn. Pediatr*, 2009, 1 (1): 37-40.
- Muller B, Christ-Crain M, Nylen ES et al. Limits to the use of the procalcitonin level as a diagnostic marker. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(12): 1867-1868.
- Meisner M. Procalcitonin (PCT). A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York. 2000: 162-175.
- Meisner M, Schmidt J, Huttner H, Tschaikowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med*, 2000, 26: 212-216.
- Moosig F, Csernok E, Reinhold-Keller E et al. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*, 1998, 25(8): 1531-1533.
- Okada Y, Minakami H, Tomomasa T et al. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J Infect*, 2004, 48(2): 199-205.
- 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): 123-128.
- Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection*, 1998, 26(5): 274-276.
- 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): 114-119.
- Лапин С.В., Маслянский А.Л., Лазарева Н.М. 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, Maslyansky AL, Lazareva NM, et al. The significance of quantitative procalcitonin assay for the diagnosis of septic complications in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2013, 1: 28-33.
- 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 Sep, 64(9): 3034-3042.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Тарасова Галина Михайловна** – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

**Белов Борис Сергеевич** – д.м.н., зав. лабораторией изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

**Дилбарян Ани Георгиевна** – врач-терапевт ГКБ им. С.С. Юдина, Москва, Россия

**Буханова Дарья Валерьевна** – аспирант лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

**Глухова Светлана Ивановна** – к.ф.-м.н., старший научный сотрудник учебно-методического отдела ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия