

ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВЫЙ ТЕСТ В РЕВМАТОЛОГИИ

Д.В. Буханова, Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, А.Г. Дилбарян
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»;
Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

Контакты: Дарья Валерьевна Буханова rheumodaria@yandex.ru

В ревматологии на сегодняшний день остается актуальным вопрос дифференциальной диагностики системной бактериальной инфекции и активного ревматического процесса. В представленном обзоре приведены современные данные о роли биомаркера прокальцитонина в диагностике и дифференциальной диагностике ревматических заболеваний и инфекционной патологии. В частности, рядом авторов рекомендуется использовать прокальцитониновый тест (ПКТ) как показатель наличия бактериальной инфекции костей и суставов при значениях выше 0,5 нг/мл и исключить инфекцию при значении ПКТ ниже 0,3 нг/мл. При микрокристаллических артритах данные о дифференциально-диагностической значимости ПКТ противоречивы. Уровень ПКТ не коррелирует с активностью системной красной волчанки и повышается только в присутствии бактериальной инфекции пропорционально ее системности. В нескольких работах отмечено повышение уровня ПКТ при ANCA-ассоциированных васкулитах, протекавших с высокой степенью активности в отсутствие бактериальной инфекции. Показано, что уровень ПКТ у 80 % пациентов с болезнью Стилла взрослых был выше пороговых показателей даже в отсутствие инфекции. Для больных РЗ, находящихся в отделениях интенсивной терапии, клиренс ПКТ является более информативным предиктивным показателем, чем его уровень, вне зависимости от причины повышения ПКТ (инфекция, травма, тяжелое органное поражение и т. п.), замедление его снижения является плохим прогностическим фактором и ассоциируется с повышенной летальностью. При этом уровень ПКТ положительно коррелировал с показателями шкалы SOFA в присутствии бактериальной инфекции. По-прежнему остается спорным вопрос о пороговом значении ПКТ для ряда ревматических заболеваний, при которых этот тест обладал бы наилучшими показателями чувствительности и специфичности. Тем не менее ПКТ всегда следует оценивать в связи с клинической картиной заболевания и данными дополнительных исследований. Необходимо дальнейшее изучение влияния на уровень ПКТ различных методов терапии, применяемых в ревматологии.

Ключевые слова: прокальцитонин, прокальцитониновый тест, ревматические заболевания, системная инфекция, септический артрит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом, болезнь Стилла взрослых

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-16-23

PROCALCITONIN TESTING IN RHEUMATOLOGY

D.V. Bukhanova, B.S. Belov, G.M. Tarasova, A.G. Dilbaryan
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Currently, differential diagnosis of systemic bacterial infection and active rheumatic process remains a challenging problem in rheumatology. In the review, current data on the role of procalcitonin biomarker in diagnosis and differential diagnosis of rheumatic diseases (RD) and infectious pathology are presented. In particular, some authors recommend procalcitonin (PCT) test as a marker of bacterial infection in bones and joints at levels above 0.5 ng/ml; at PCT level below 0.3 ng/ml, infection can be ruled out. In patients with microcrystalline arthritis, data on the significance of PCT for differential diagnosis are contradictory. PCT level doesn't correlate with systemic lupus erythematosus activity and is elevated only during bacterial infection proportionally to its systemativity. In some studies, elevated PCT level was observed in ANCA-associated vasculitis with high activity without bacterial infection. It was shown that in 80 % of adults with Still's disease, PCT level was higher than the threshold value even without infection. For patients with RD hospitalized in intensive care units, PCT clearance is a more informative predictive characteristic than its level, regardless of the cause of PCT elevation (infection, injury, severe organ damage, etc.); slowdown of its decrease is a factor of poor prognosis and is associated with higher mortality. At the same time, PCT level positively correlates with the SOFA score in presence of bacterial infection. For some rheumatic diseases, the threshold PCT value at which the test has optimal sensitivity and specificity is yet to be established. Nonetheless, PCT should be evaluated in relation to the clinical picture and data of additional examinations. The effect of various therapy methods used in rheumatology on PCT level requires further research.

Key words: procalcitonin, procalcitonin testing, rheumatic diseases, systemic infection, septic arthritis, systemic lupus erythematosus, rheumatic arthritis, systemic vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, adult-onset Still's disease

Введение

В последние годы наблюдается существенный прогресс в диагностике и лечении инфекционных болезней, однако вопросы дифференциального диагноза инфекционного процесса и ревматического заболевания (РЗ), протекающего с высокой активностью, остаются, несомненно, очень важными и на сегодняшний день. Инфекции занимают одно из лидирующих мест в структуре смертности пациентов с РЗ, не уступая по частоте кардиоваскулярным и онкологическим болезням [1–4]. Затрудняет диагностику как наличие схожих симптомов, связанных с активным процессом при РЗ, так и иммуносупрессивная терапия. При этом последняя является значимым фактором риска присоединения инфекции и маскировки ее проявлений. Среди лабораторных показателей в рутинной клинической практике для распознавания инфекционного процесса наиболее часто используются такие «классические» параметры, как количество лейкоцитов крови, уровни скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ), дифференциально-диагностическая значимость которых существенно снижается у пациентов с активным РЗ. Большинство микробиологических методов также имеют свои ограничения: например, культуральный метод требует определенного времени, исследование мокроты имеет низкую специфичность и т. д. Таким образом, на сегодняшний день актуален вопрос поиска биомаркера, который смог бы стать «золотым стандартом» диагностики инфекции у пациента с РЗ в целях наиболее быстрого определения тактики лечения.

Прокальцитонин (ПК) – полипептид с молекулярной массой 12 793 Да, открытый в 1975 г. Он образуется в нейроэндокринных клетках человека (С-клетки щитовидной железы, легкие, печень), в нормальных условиях подвергается расщеплению на 3 молекулы, в том числе гормон кальцитонин. Практически весь ПК в щитовидной железе превращается в кальцитонин и полностью выделяется в кровоток. Его содержание у здоровых людей не превышает 0,05 нг/мл. В ходе инфекции нерасщепленная молекула ПК выделяется в кровоток. Уровень ПК возрастает в крови уже через 2–4 ч от возникновения инфекции, достигает пиковых значений через 6–24 ч [5] и быстро снижается с ее разрешением. При этом прокальцитониновый тест (ПКТ) высокоспецифичен по отношению к бактериальным инфекциям [6]. К достоинству этого теста относится его пригодность для экстренных клинических ситуаций («у постели больного»), при мониторинге состояния пациентов в палатах интенсивной терапии и в качестве прогностического маркера при прогрессировании инфекционного процесса. В мультицентровом исследовании ProHOSP было показано, что внедрение в клиническую практику измерения уровня ПК крови снижает использование антибиотиков при инфекциях респираторного тракта (внебольничная пневмония –

на 32 %, обострение хронической обструктивной болезни легких – на 50 %, острый бронхит – на 65 %) [7]. В понятие «снижение использования» входит как отсутствие назначения антибиотиков при вирусных инфекциях, не осложненных бактериальными патогенами, так и уменьшение длительности курсового антибактериального лечения в зависимости от скорости снижения уровня ПК крови.

Определение уровня ПК в ревматологии преследует несколько целей: дифференциальный диагноз септического и асептического артрита, диагностика инфекции у пациента с РЗ и дифференциальный диагноз обострения РЗ и инфекционного процесса.

Моноартрпм (hot joint)

К сожалению, не всегда клинические симптомы и лабораторные исследования могут помочь врачу в дифференциальной диагностике моноартрита. Несмотря на то, что окраска по Граму является «золотым стандартом» диагностики септического артрита, чувствительность этого метода составляет только 50–70 %. При этом культуральный метод требует больших затрат времени, а стандартные лабораторные показатели крови обладают невысокой диагностической ценностью.

На сегодняшний день накоплены данные о применении ПКТ для дифференциальной диагностики септических и асептических артритов. В некоторых исследованиях продемонстрировано превосходство ПКТ над «классическими» показателями, используемыми в рутинной практике, – количеством лейкоцитов крови, уровнями СОЭ, СРБ. С. J. Shen и соавт. в метаанализе, включавшем 7 исследований, показали, что ПКТ имел суммарную чувствительность 67 %, специфичность 90 % для диагностики септического артрита или остеомиелита. Примечательно, что в исследованиях, где за пороговое значение ПКТ принимали концентрацию 0,2–0,3 нг/мл, чувствительность составляла 90 %, без существенного снижения специфичности (87 %). При этом положительная прогностическая значимость составляла 6,48 (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,88–14,6), тогда как отрицательная – 0,37 (95 % ДИ 0,16–0,84). Авторы рекомендуют использовать ПКТ как показатель наличия бактериальной инфекции костей и суставов при значениях выше 0,5 нг/мл и исключать инфекцию при значении ПКТ ниже 0,3 нг/мл [8].

При микрокристаллических артритах данные о дифференциально-диагностической значимости ПКТ противоречивы. В исследовании, проведенном китайскими учеными, показано, что уровень ПК повышен у пациентов с острым подагрическим артритом в отсутствие инфекции (0,41 ± 1,23 нг/мл) и прямо пропорционален значениям СОЭ и СРБ. Повышение ПКТ также ассоциировалось с наличием тофусов ($p = 0,04$). При этом у пациентов с ревматоидным

артритом (РА) и анкилозирующим спондилитом (АС) подобное повышение ПКТ не зафиксировано ($p = 0,002$ и $p = 0,0007$ соответственно). Кроме того, не выявлено взаимосвязи повышения ПКТ с почечной дисфункцией, а также уровнем мочевой кислоты в крови. Пограничное значение ПКТ составило 0,095 нг/мл, чувствительность и специфичность — 81,0 и 80,6 % соответственно [9]. В исследовании S. T. Choi и соавт. уровень ПКТ у пациентов с острым подагрическим артритом был статистически значимо ниже, чем у пациентов с септическим артритом ($0,096 \pm 0,105$ и $4,94 \pm 13,763$ нг/мл, $p = 0,001$), уровни СОЭ и СРБ в обеих группах существенно не различались [10]. При измерении содержания ПК в синовиальной жидкости (СЖ) уровень этого маркера у пациентов с септическим артритом был выше, чем у пациентов с подагрой, РА и АС [11]. M. Martinot и соавт. [12] и G. Streit и соавт. [13] независимо друг от друга показали, что содержание ПК в септической СЖ существенно выше, чем у пациентов с РА, остеоартрозом, микрокристаллическими артритами. Тем не менее, по данным M. Martinot, чувствительность и специфичность этого маркера, обнаруживаемого в СЖ, были ниже, чем в сыворотке крови (63,6 и 61,3 % соответственно) [12]. Диагностическая значимость содержания ПК в других биологических жидкостях человека (спинномозговая, амниотическая жидкость и т. д.) оказалась ниже сывороточной его концентрации [14–16].

Системные ревматические заболевания

По мере накопления информации стало понятно, что пороговые уровни ПК будут отличаться при разных РЗ в зависимости от особенностей патогенеза и течения болезни. Так, J. Y. Wu и соавт. [17] проанализировали результаты 9 проспективных исследований, проведенных в период с 1997 по 2011 г., в которых сопоставляли СРБ и ПКТ в качестве маркеров бактериальной инфекции у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Авторы сделали вывод о более высокой суммарной специфичности ПКТ, составлявшей 0,90 (95 % ДИ 0,85–0,93), по сравнению с СРБ — 0,56 (95 % ДИ 0,25–0,83), но его меньшей суммарной чувствительности — 0,75 (95 % ДИ 0,63–0,84) и 0,77 (95 % ДИ 0,67–0,85) соответственно. Высокий показатель положительной прогностической значимости 7,28 (95 % ДИ 5,10–10,38) позволяет рассматривать ПКТ как один из важнейших методов в комплексной диагностике инфекционных осложнений. В то же время низкая отрицательная прогностическая значимость — 0,28 (95 % ДИ 0,18–0,40) не позволяет трактовать ПКТ как единственный метод для исключения инфекции у этих больных.

C. A. Scire и соавт. [18] определяли уровень ПКТ у 44 пациентов с диагнозом системного РЗ и лихорадкой выше 38 °С. У 24 пациентов инфекция не обнару-

жена, в то время как у других 20 был доказан инфекционный процесс. Во 2-й группе, как и ожидалось, медиана уровня ПК была выше и составляла 1,11 нг/мл (межквартильный интервал 0,59–3,76), тогда как в 1-й группе данное значение равнялось 0,24 нг/мл (0,12–0,51). Значимых различий в уровнях лейкоцитов, СОЭ и СРБ между 2 группами не найдено. При наличии инфекции ПКТ (пороговое значение 0,5 нг/мл) имел чувствительность, равную 75 %, специфичность — 75 %, позитивную прогностическую значимость — 71 % и негативную прогностическую значимость — 78 %. Данное исследование включало пациентов с различными РЗ, что не позволяло сделать однозначных выводов о диагностической значимости ПКТ при том или ином заболевании. Так, у 4 из 5 пациентов с болезнью Стилла взрослых (БСВ) были отмечены повышенные уровни ПК в отсутствие инфекционного процесса. После исключения этих пациентов медиана ПКТ равнялась 0,23 нг/мл (0,13–0,35) в 1-й группе и 0,93 нг/мл (0,54–4,41) — во 2-й. При этом чувствительность составила 73 %, а специфичность — 89 %. Авторами высказано предположение о том, что при некоторых РЗ уровень ПК может повышаться в отсутствие бактериальной инфекции.

В России также проводились исследования роли ПКТ при РЗ. Так, в 2013 г. С. В. Лапиным и соавт. были опубликованы данные о 65 пациентах с РЗ. При пороговом значении ПКТ более 0,5 нг/мл чувствительность и специфичность теста для диагностики бактериальной инфекции составили 58 и 94 % соответственно. При этом СРБ и СОЭ обладали меньшей диагностической ценностью [19]. В НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой в 2014 г. выполнено ретроспективное исследование, показавшее, что у пациентов с РЗ и генерализованной инфекцией уровень ПК 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 70,0 и 84,7 % случаев соответственно. Содержание ПК в группе с генерализованной инфекцией (3,6 нг/мл) было значимо выше, чем у больных с локальной инфекцией (0,24 нг/мл, $p = 0,004$) и у больных без инфекции (0,15 нг/мл, $p = 0,0001$). При этом оно не зависело от активности РЗ. Уровни СРБ 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 [20].

Ниже будут рассмотрены особенности ПКТ при отдельных РЗ.

Системная красная волчанка

Нередко клиническая картина обострения системной красной волчанки (СКВ) схожа с системным инфекционным процессом, и, как следствие, возникают сложности в дифференциальной диагностике этих

состояний. В этих случаях определение ПКТ представляет особый интерес. На сегодняшний день в отношении СКВ имеются различные данные, нередко противоречащие друг другу. Так, W.-L. Ho и соавт. [21] и K.C. Shin и соавт. [22] отметили значимое увеличение уровня ПК у пациентов с СКВ только в присутствии бактериальной инфекции. В первом исследовании сообщили о статистически значимом повышении уровня ПК у 19 пациентов с лихорадкой и бактериальной инфекцией (медиана 7,11 нг/мл, межквартильный интервал 1,39–42,3), тогда как среди 30 пациентов с фебрильной лихорадкой в отсутствие инфекции данный показатель составил 0,06 нг/мл (0,05–0,20). При этом уровень СРБ значимо не отличался в обеих группах, но был выше у пациентов с серозитами. В то же время на показатели ПКТ наличие серозита не влияло. Во второй работе значимое повышение уровня ПКТ отмечали только у больных СКВ с сопутствующей бактериальной или микотической (но не вирусной) инфекцией. G. Quintana и соавт. [23] значимых различий в уровне ПКТ у пациентов с низкой и высокой активностью СКВ не отмечали. Аналогичные данные получены и в исследовании V. Schwenger и соавт., где уровень ПК у пациентов с СКВ без инфекции не превышал 0,5 нг/мл. При этом медиана ПКТ для пациентов с высокой активностью заболевания равнялась 0,16 нг/мл, а с низкой и средней – 0,15 нг/мл. Авторы полагают, что уровень ПК выше 0,5 нг/мл может считаться надежным маркером инфекции у таких пациентов вне зависимости от активности СКВ [24]. В работе J. Yu и соавт., включавшей 114 пациентов с активной СКВ, сопоставляли значения ПКТ при наличии и в отсутствие сопутствующей инфекции. Уровень ПК, равный 0,38 нг/мл, обладал наилучшим сочетанием специфичности и чувствительности (95,5 и 74,5 % соответственно). При этом авторы отмечают, что ПКТ был более специфичным в диагностике инфекции, чем СРБ, для которого при оптимальном значении 0,71 мг/дл чувствительность составила лишь 70,2 %, специфичность – 62,7 % [25]. В исследовании K.M. Vador и соавт. [26], включавшем 68 больных СКВ, показано, что ПК и СРБ были значимо повышены у пациентов с бактериальной инфекцией ($p = 0,002$ и $p = 0,01$ соответственно). При пограничном значении ПКТ 0,12 нг/мл отмечали оптимальные значения чувствительности (80 %) и специфичности (78 %) независимо от активности СКВ. Положительная прогностическая значимость составила 38,5, отрицательная – 96,5 %. При пограничной концентрации ПКТ, равной 0,5 нг/мл, положительная прогностическая значимость в отношении инфекции повышалась до 100 %, в то время как чувствительность теста снижалась до 20 %. Концентрация ПКТ 0,17 нг/мл и выше была оптимальной с точки зрения сочетания чувствительности (83 %) и специфичности (71 %) для диагностики инфекции при обо-

стрении СКВ с положительной прогностической значимостью 42 %, отрицательной 94 %. В то же время у больных с неактивной СКВ показатели СРБ для диагностики инфекций были более значимыми по сравнению с ПКТ ($p = 0,036$ и $p = 0,103$ соответственно).

Низкая чувствительность ПКТ при пороговом значении 0,5 нг/мл была продемонстрирована в работе J.P. Lanoix и соавт., включавшей 60 пациентов с СКВ различной степени активности. Авторами показано, что при наличии достоверного инфекционного процесса у 5 больных из 60 человек с СКВ уровень ПК не превышал 0,5 нг/мл, медиана ПКТ на фоне инфекции и в ее отсутствие равнялась 0,06 нг/мл. Следовательно, ПКТ не обладал диагностической значимостью у больных СКВ. На уровень ПКТ не влияла и проводимая иммуносупрессивная терапия [27]. Имеются отдельные наблюдения повышения как СРБ, так и ПК у пациентов с СКВ и системной инфекцией [28].

Таким образом, согласно данным большинства авторов, уровень ПК не коррелирует с активностью СКВ и повышается только в присутствии бактериальной инфекции пропорционально ее системности. Остается открытым вопрос о пороговом значении этого показателя при диагностике инфекционного процесса у пациентов с СКВ с учетом оптимального сочетания специфичности и чувствительности. Большинство исследователей за пороговое значение принимается концентрация ПК 0,5 нг/мл. В то же время W.-L. Ho и соавт. определяют ее равной 0,74 нг/мл с чувствительностью и специфичностью 89,5 и 100 % соответственно [21]. Вероятно, такой диапазон значений связан с различиями групп исследуемых пациентов: в тех работах, где пороговое значение ПКТ было выше, чаще присутствовали пациенты с сепсисом и тяжелыми бактериальными инфекциями, тогда как, например, в исследовании K.M. Vador и соавт. [26] в основном были пациенты с локальными инфекциями. В отдельные исследования не включали пациентов с СКВ и сопутствующей инфекцией [29]. Актуальным является вопрос о диагностической значимости ПКТ у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, которая может осложнять течение СКВ. В метаанализе X.L. Lu и соавт. показано, что функциональное состояние почек мало влияет на клиренс ПКТ и значения последнего в группах с хронической почечной недостаточностью и без таковой не отличались [30]. Аналогичные результаты были получены при изучении уровня ПКТ у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на диализе, и реципиентов трансплантированной почки [31]. У этих больных пороговое значение ПКТ равнялось 0,59 нг/мл, что близко к общепринятому для популяции. Чувствительность и специфичность ПКТ составляли 93,1 и 78,6 % соответственно. По данным I. Serio и соавт., среднее значение ПКТ у пациентов с почечной недостаточностью было несколько выше,

чем в отсутствие последней, но не превышало пороговых значений [32].

Васкулиты

Повышение уровня ПК при АНЦА-ассоциированных васкулитах, протекавших с высокой степенью активности в отсутствие бактериальной инфекции, отмечено в нескольких работах. Так, польскими учеными показано, что в 9 из 10 случаев активного гранулематоза с полиангиитом (ГПА) при отсутствии инфекции уровень ПК составлял в среднем 1,2–3,6 нг/мл [33]. Данные о возможности повышения ПК при ГПА в отсутствие бактериальной инфекции также получены F. Moosing и соавт. В 3 случаях из 26 наблюдалось повышение ПК (0,8–3,3 нг/мл) в отсутствие бактериальной инфекции [34]. О.К. Eberhard и соавт. отметили повышение ПК до 0,5–0,7 нг/мл в отсутствие инфекции у 3 из 35 пациентов с ГПА. При этом корреляции активности ГПА и уровня ПК не наблюдали [29]. С другой стороны, в исследование V. Schwenger и соавт. [24] были включены 17 пациентов с активным ГПА и 39 – с неактивным процессом; и в обеих группах медиана уровня ПК составляла 0,19 нг/мл. Авторы рекомендуют использовать пороговое значение 1 нг/мл для верификации бактериальных инфекций при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Подобные закономерности получены для микроскопического полиангиита – 0,27 и 0,21 нг/мл у пациентов с активной и неактивной формами заболевания соответственно. В присутствии бактериальной инфекции уровень ПКТ значимо возрастал (1,36 нг/мл, $p < 0,01$). В работе I. Delevaux и соавт. [35], включавшей 13 пациентов с гигантоклеточным артериитом без инфекции, медиана ПКТ составляла 0,1 нг/мл, СРБ – 84 мг/л. Для диагностики бактериальных инфекций у этих пациентов авторы предлагают использовать пограничное значение ПКТ, равное 0,5 нг/мл. В 2014 г. итальянские ученые показали, что уровень ПК не повышался у пациентов с активным артериитом Такаясу, в то время как значения СОЭ и СРБ возрастали. Иммуносупрессивная терапия также не оказывала влияния на уровень ПК. Однако в исследовании не было пациентов с артериитом Такаясу и параллельным септическим процессом, таким образом, оценить чувствительность ПКТ для таких ситуаций не представляется возможным [36]. У 7 больных с синдромом Гудпасчера медиана СРБ равнялась 14,7 нг/мл, а ПКТ – 34,1 нг/мл, при этом уровень ПК был значимо повышен у пациентов с жизнеугрожающими состояниями и нуждающихся в гемодиализе. Терапия основного заболевания способствовала снижению уровня ПК [37].

Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит

В ряде небольших исследований было показано, что у пациентов с РА при обострении заболевания уро-

вень ПК не возрастал. У 18 пациентов с обострением РА без сопутствующего инфекционного процесса ПКТ был ниже 0,1 нг/мл [38]. Аналогичные данные получены в исследовании [24], где сравнивали группы пациентов с различной активностью РА. Таким образом, наиболее приемлемым является применение к пациентам с РА общепризнанных популяционных норм ПКТ. Вместе с тем продолжается поиск «золотого стандарта» диагностики бактериальной инфекции у этих пациентов. Японскими исследователями в 2016 г. опубликована работа по оценке значимости ПКТ и пресепсина в диагностике бактериальной инфекции у 126 пациентов с РА. Оба показателя обладали значимо большими чувствительностью и специфичностью, чем СРБ и количество лейкоцитов крови, при этом только уровень пресепсина коррелировал с тяжестью инфекционного процесса [39]. В исследовании турецких ученых, включавшем 61 пациента с анкилозирующим спондилитом, уровень ПКТ не превышал 0,05 нг/мл независимо от активности заболевания [40].

Болезнь Стилла взрослых

Учитывая схожесть клинической картины БСВ и септического процесса, весьма актуальным представляется вопрос дифференциальной диагностики этих состояний с помощью тех или иных специфических биомаркеров, одним из которых, возможно, является ПКТ. Несмотря на важную роль ПКТ в диагностике инфекции при других РЗ, при БСВ его диагностическая ценность невелика. Так, С.А. Scire и соавт. показали, что уровень ПК у 80 % пациентов с БСВ был выше пороговых показателей даже в отсутствие инфекции (среднее значение составляло 19,7 нг/мл) [18]. В литературе встречаются отдельные описания повышения ПК у пациентов с БСВ без инфекции. Тем не менее D.Y. Chen и соавт. [41] сделали вывод о том, что среди всех исследованных параметров определение уровня ПК является единственным, имеющим диагностическую ценность в поиске инфекции у пациентов с БСВ, но его пороговое значение выше, чем для других РЗ (1,4 нг/мл). При таком пороговом значении чувствительность и специфичность ПКТ составляли 100 %. С учетом крайне ограниченного количества данных какие-либо однозначные выводы в отношении пациентов с БСВ на сегодняшний день преждевременны.

Прокальцитонинный тест в ревматологии: влияние терапии

Определенный интерес представляет изучение влияния на уровень ПК не только самого аутоиммунного заболевания и его активности, но и проводимой иммуносупрессивной терапии. Так, прием глюкокортикоидов существенно не влиял на уровень ПК. В то же время имеются данные о том, что при длительном использовании высоких доз глюкокортикоидов

уровень ПК имеет тенденцию к снижению [38, 42–46]. Иммуносупрессоры и некоторые биологические препараты (ингибиторы фактора некроза опухоли α , интерлейкин 6, ритуксимаб) также не оказывали влияния на уровень ПКТ крови [43, 47, 48]. В целом вопрос влияния терапии на уровень ПК у пациентов с РЗ изучен крайне недостаточно.

В настоящее время продолжается поиск «золотого стандарта» диагностики инфекций, в том числе при РЗ. Тем не менее однозначных данных, свидетельствующих о преимуществе того или иного биомаркера над ПКТ, нет. В исследовании С.-Н. Lin и соавт. диагностическая ценность ПКТ для лихорадящих пациентов с РЗ была значительно выше, чем у СРБ и другого кандидата на «золотой стандарт» диагностики инфекции среди пациентов с РЗ, белка sTREM-1. Показано, что, в отличие от 2 других маркеров, ПКТ обладает наибольшей диагностической ценностью при пороговом значении 0,2 нг/мл с чувствительностью 75 % и специфичностью 77 %. Отмечено отсутствие влияния проводимой иммуносупрессивной терапии на уровень ПКТ. Большую часть группы составляли пациенты с СКВ, в исследование были включены также больные васкулитами, болезнью Шегрена, дерматомиозитом и другими нозологиями [47].

В 2015 г. опубликованы результаты исследования ПКТ у пациентов с РЗ в условиях отделения интенсивной терапии. Были включены 112 пациентов с различными РЗ (59 пациентов с СКВ, 13 – с дерматомиозитом, 12 – с системными васкулитами, а также с БСВ, РА, болезнью Шегрена), из них 54 имели бактериальную инфекцию. Состояние всех больных требовало их пребывания в отделении интенсивной терапии. Несмотря на то, что уровень ПК коррелировал с выраженностью органного поражения, он был выше у пациентов с бактериальной инфекцией при сопоставимой тяжести состояния. Авторы также делают важный вывод о том, что клиренс ПКТ является более информативным предиктивным показателем, чем его уровень: вне зависимости от причины повышения ПКТ (инфекция, травма, тяжелое органное поражение и т.п.) замедление его снижения является плохим прогностическим фактором и ассоциируется с повышенной летальностью. Уровень ПК положительно коррелировал с показателями шкалы SOFA в присутствии бактериальной инфекции. Помимо этого, пороговое значение ПКТ, равное 0,94 нг/мл, оказалось оптимальным предиктором септического процесса с чувствительностью и специфичностью 79,6 и 89,6 % соответственно [49].

К сожалению, на сегодняшний день мало исследований, включающих другие РЗ, например болезнь Шегрена, которая также может протекать с фебрильной лихорадкой и мультиорганным поражением.

Различные, порой противоречащие друг другу данные исследований могут быть следствием ряда причин. Во-первых, в качестве контрольной группы в разные исследования включались как здоровые лица, так и пациенты с РЗ. Во-вторых, во многих работах проводилась общая оценка уровня ПК у больных с различными РЗ, однако при таких заболеваниях, как БСВ, ГПА, болезнь Кавасаки, уровень ПК повышается вне зависимости от наличия бактериальной инфекции. Аналогичная ситуация наблюдается и с инфекциями: если одни исследования проводятся в условиях отделения интенсивной терапии, то в другие включены только пациенты с локальными инфекциями, не угрожающими жизни. В-третьих, используется различное материально-техническое обеспечение, а следовательно, различаются и нормы, т.е. пороговые значения ПКТ. В-четвертых, ограничением таких исследований является сложность верификации бактериальной инфекции у каждого отдельно взятого пациента, что в части случаев не исключает диагностических ошибок. Так, если в одних случаях критерием включения является бактериологически подтвержденное заболевание, то в других диагноз ставится на основании только клинико-инструментальных данных.

До сих пор остается спорным вопрос о cut-off-пороговом значении ПКТ для различных РЗ, при котором этот тест обладал бы наилучшими показателями чувствительности и специфичности с дифференцированным подходом для каждой нозологической формы.

Заключение

- ПКТ на сегодняшний день – многообещающий маркер для дифференциальной диагностики септического и асептического моноартрита.
- ПКТ всегда следует оценивать в связи с клинической картиной заболевания и данными дополнительных исследований.
- Требуется проведение большего количества исследований значимости ПКТ при отдельных РЗ.
- Необходимы дальнейшие исследования влияния на уровень ПК различных методов терапии, применяемых в ревматологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Exarchou S., Lie E., Lindström U. et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(8):1466–72. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207688.
- Sampaio-Barros P.D., Bortoluzzo A.B., Marangoni R.G. et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol* 2012;39(10):1971–8. DOI: 10.3899/jrheum.111582.
- Goldblatt F., Chambers S., Rahman A., Isenberg D.A. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalisations and mortality. *Lupus* 2009;18(8):682–9. DOI: 10.1177/0961203308101019.
- Kuo C.F., Luo S.F., See L.C. et al. Rheumatoid arthritis prevalence, incidence, and mortality rates: a nationwide population study in Taiwan. *Rheumatol Int* 2013;33(2):355–60. DOI: 10.1007/s00296-012-2411-7.
- Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med* 2013;28(3):285–91. DOI: 10.3904/kjim.2013.28.3.285.
- Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть I. Клинико-лабораторный консилуим 2008;25(6):46–52. [Vel'kov V.V. Procalcitonin and C-reactive protein in modern laboratory diagnostics. Part I. Clinical laboratory Council of physicians 2008;25(6):46–52. (In Russ.)].
- Schuetz P., Christ-Crain M., Thomann R. et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(10):1059–66. DOI: 10.1001/jama.2009.1297.
- Shen C.J., Wu M.S., Lin K.H. 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: 10.1007/s10096-012-1812-6.
- Liu W., Sigdel K.R., Wang Y. et al. High Level Serum Procalcitonin Associated Gouty Arthritis Susceptibility: From a Southern Chinese Han Population. *PLoS ONE* 2015;10(7):e0132855. DOI: 10.1371/journal.pone.0132855.
- Choi S.T., Song J.S. Serum Procalcitonin as a Useful Serologic Marker for Differential Diagnosis between Acute Gouty Attack and Bacterial Infection. *Yonsei Med J* 2016;57(5):1139–44. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.5.1139.
- Wang C., Zhong D., Liao Q. et al. Procalcitonin levels in fresh serum and fresh synovial fluid for the differential diagnosis of knee septic arthritis from rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gouty arthritis. *Exp Ther Med* 2014;8(4):1075–80. DOI: 10.3892/etm.2014.1870. PMID: 25187799.
- Martinot M., Sordet C., Soubrier M. et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(3):303–31. PMID: 15971417.
- Streit G., Alber D., Toubin M.M. et al. Procalcitonin, C-reactive protein, and complement-3a assays in synovial fluid for diagnosing septic arthritis: preliminary results. *Joint Bone Spine* 2008;75(2):238–9. DOI: 10.1016/j.jbspin.2007.07.012.
- Spahr L., Morard I., Hadengue A. et al. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2001;48(38):502–5. PMID: 11379342.
- Viallon A., Desseigne N., Marjollet O. et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care* 2011;15(3):R136. DOI: 10.1186/cc10254.
- Volante E., Moretti S., Pisani F., Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16 Suppl 2:13–6. DOI: 10.1080/14767050410001727116. PMID: 15590427.
- Wu J.Y., Lee S.H., Shen C.J. 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: 10.1002/art.34512.
- Scire C.A., 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. PMID: 16762145.
- 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 S.V., Maslyanskiy A.L., Lazareva N.M. et al. The value of quantitative determination of procalcitonin for the diagnosis of septic complications in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2013;(1):28–33. (In Russ.)].
- Тарасова Г.М., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Прокальцитонинный тест при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология* 2014;52(4):387–92. [Tarasova G.M., Belov B.S., Aleksandrova E.N., Novikov A.A. Procalcitonin test in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific-Practical Rheumatology* 2014;52(4):387–92. (In Russ.)].
- Ho W-L., Lan J-L., Chen D-Y. et al. Procalcitonin may be a potential biomarker for distinguishing bacterial infection from disease activity in febrile patients with systemic lupus erythematosus. *Formosan J Rheumatol* 2009;23:52–8. DOI: 10.1007/s10067-015-3020-0.
- Shin K.C., Lee Y.J., Kang S.W. et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2001;60(10):988–9. PMID: 11589181.
- Quintana G., Medina Y., Rojas C. et al. The use of procalcitonin determinations in evaluation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheum* 2008;14(3):138–42. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3181772cca.
- Schwenger V., Sis J., Breitbart A. et al. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998;26(5):274–6. PMID: 9795783.
- Yu J., Xu B., Huang Y. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2014;24(3):457–63. DOI: 10.3109/14397595.2013.844391.
- Bador K.M., Intan S., Hussin S., Gafor A.H. Serum procalcitonin has negative predictive value for bacterial infection in active systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012;21(11):1172–7. DOI: 10.1177/0961203312450085.
- Lanoix J.P., Bourgeois A.M., Schmidt J. et al. Serum procalcitonin does not differentiate between infection and disease flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20(2):125–30. DOI: 10.1177/0961203310378862.
- Wallbach M., Vasko R., Hoffmann S. et al. Elevated procalcitonin levels in a severe lupus flare without infection. *Lupus* 2016;25(14):1625–6. DOI: 10.1177/0961203316651746. PMID: 27216419.
- Eberhard O.K., Haubitz M., Brunkhorst F.M. et al. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997;40(7):1250–6.

- DOI: 10.1002/1529-0131(199707)40:7<1250::AID-ART9>3.0.CO;2-A. PMID: 9214425.
30. Lu X.L., Xiao Z.H., Yang M.Y., Zhu Y.M. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;28(1):122–9. DOI: 10.1093/ndt/gfs339.
 31. Dumea R., Siropol D., Hogas S. et al. Procalcitonin: diagnostic value in systemic infections in chronic kidney disease or renal transplant patients. *Int Urol Nephrol* 2013;46(2):461–8. DOI: 10.1007/s11255-013-0542-8.
 32. Serio I., Arnaud L., Mathian A. et al. Can procalcitonin be used to distinguish between disease flare and infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* 2014;33(9):1209–15. DOI: 10.1007/s10067-014-2738-4.
 33. Zycinska K., Wardyn K.A., Zielonka T.M. et al. Procalcitonin as an indicator of systemic response to infection in active pulmonary Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol* 2008;59(Suppl 6):839–44. PMID: 19218712.
 34. Moosig F., Csernok E., Reinhold-Keller E. et al. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's Granulomatosis. *J Rheumatol* 1998;25(8):1531–3. PMID: 9712096.
 35. Delevaux I., Andre M., Colombier M. et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003;62(4):337–40. PMID: 12634233.
 36. Tombetti E., Di Chio M.C., Sartorelli S. et al. Procalcitonin in takayasu arteritis. *J Rheumatol* 2014;41(7):1564–6. DOI: 10.3899/jrheum.131340.
 37. Morath C., Sis J., Haensch G.M. et al. Procalcitonin as marker of infection in patients with Goodpasture's syndrome is misleading. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(9):2701–4. DOI: 10.1093/ndt/gfm353. PMID: 17556410.
 38. Sato H., Tanabe N., Murasawa A. et al. Procalcitonin is a specific marker for detecting bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012;39(8):1517–23. DOI: 10.3899/jrheum.111601.
 39. Tsujimoto K., Hata A., Fujita M. et al. Presepsin and procalcitonin as biomarkers of systemic bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2016 Jun 13. DOI: 10.1111/1756-185X.12899. [Epub ahead of print]
 40. Ozmen M., Oktay E., Tarhan E.F. et al. Serum procalcitonin levels in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2016;19(5):500–5. DOI: 10.1111/1756-185X.12386.
 41. Chen D.Y., Chen Y.M., Ho W.L. et al. Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):1074–5. DOI: 10.1136/ard.2008.098335.
 42. Buhaescu I., Yood R.A., Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases – where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 2010;40(2):176–83. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2009.10.004.
 43. 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. PMID: 18050369.
 44. Perren A., Cerutti B., Lepori M. et al. Influence of steroids on procalcitonin and C-reactive protein in patients with COPD and community-acquired pneumonia. *Infection* 2008;36(2):163–6. DOI: 10.1007/s15010-007-7206-5.
 45. de Kruif M.D., Lemaire L.C., Giebelen I.A. et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med* 2008;34(3):518–22. DOI: 10.1007/s00134-007-0955-x. PMID: 18080111.
 46. Rinaldi S., Adembri C., Grechi S., De Gaudio A.R. Low-dose hydrocortisone during severe sepsis: effects on microalbuminuria. *Crit Care Med* 2006;34(9):2334–9. DOI: 10.1097/01.CCM.0000233872.04706.BB. PMID: 16850006.
 47. Lin C.H., Hsieh S.C., Keng L.T. et al. Prospective Evaluation of Procalcitonin, Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 and CReactive Protein in Febrile Patients with Autoimmune Diseases. *PLoS ONE* 2016;11(4):e0153938. DOI: 10.1371/journal.pone.0153938.
 48. Sitter J.T., Schmidt M., Schneider S., Schiffel H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol* 2002;15(3):297–301. PMID: 12113602.
 49. Shi Y., Peng J.M., Hu X., Wang Y. The utility of initial procalcitonin and procalcitonin clearance for prediction of bacterial infection and outcome in critically ill patients with autoimmune diseases: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2015;15:137. DOI: 10.1186/s12862-015-0424-z.