

Информационная ценность прокальцитонина в определении природы воспалительной реакции в ревматологии

Теплякова О.В.¹, Руднов В.А.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ²Муниципальное автономное учреждение «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия
¹620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ²620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189

Представлен обзор литературы, касающийся использования прокальцитонина (ПКТ) в качестве маркера, обеспечивающего проведение дифференциальной диагностики между диффузными болезнями соединительной ткани, системными васкулитами в активной стадии и проявлениями системной бактериальной инфекции. Уровень дискриминационной значимости ПКТ в большинстве случаев варьирует от 0,1 до 0,5 нг/мл. В то же время установлено, что при некоторых формах системных васкулитов (болезнь Стилла у взрослых, синдром активации макрофагов) уровень ПКТ может соответствовать таковому при системных бактериальных инфекциях. В связи с этим роль ПКТ не следует абсолютизировать — он служит только важным подспорьем при использовании современных методов лучевой, микробиологической и лабораторной диагностики. Повысить диагностическую ценность ПКТ в данных клинических ситуациях возможно при сочетании определения его содержания в крови и тяжести органной дисфункции по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure).

Ключевые слова: прокальцитонин; диффузные болезни соединительной ткани; системные васкулиты.

Контакты: Ольга Вячеславовна Теплякова; oteplyakova69@gmail.com

Для ссылки: Теплякова ОВ, Руднов ВА. Информационная ценность прокальцитонина в определении природы воспалительной реакции в ревматологии. Современная ревматология. 2017;11(1):66–71.

Informative value of procalcitonin in determining the nature of an inflammatory response in rheumatology

Teplyakova O.V.¹, Rudnov V.A.^{1,2}

¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; Yekaterinburg, Russia; ²City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg, Russia
¹3, Repin St., Yekaterinburg 620028; ²189, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102

The paper reviews the literature regarding the use of procalcitonin (PCT) as a marker providing a differential diagnosis between diffuse connective tissue diseases, active systemic vasculitis, and manifestations of systemic bacterial infection. The discriminatory significance of PCT in most cases varies from 0.1 to 0.5 ng/ml. At the same time it has been found that the level of PCT in some forms of systemic vasculitis (adult-onset Still's disease, macrophage activation syndrome) may correspond to that in systemic bacterial infections. In this connection, the role of PCT should not be absolutized; it may serve only as a great help using the current methods for X-ray, microbiological, and laboratory investigation. The diagnostic value of PCT in these clinical situations can be enhanced by the combined determination of its blood levels and the severity of organ dysfunction in accordance with the Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) scale.

Keywords: procalcitonin; diffuse connective tissue diseases; systemic vasculitis.

Contact: Olga Vyacheslavovna Teplyakova; oteplyakova69@gmail.com

For reference: Teplyakova OV, Rudnov VA. Informative value of procalcitonin in determining the nature of an inflammatory response in rheumatology. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):66–71.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-1-66-71>

Дифференциальная диагностика диффузных болезней соединительной ткани (ДБСТ), системных васкулитов в активной стадии и проявлений системной бактериальной инфекции — сложная клиническая задача. Трудности возникают на этапе первичной диагностики в связи с тем, что множество клинических и лабораторных симптомов, характеризующих воспалительную активность, являются неспецифическими и могут наблюдаться как при аутоиммунном, так и при инфекционном генезе заболевания. Но еще с большими затруднениями сопряжено исключение или подтверждение системной инфекции как причины ухудшения состояния при изменении лабораторных параметров, указывающих на возможное нарастание активности патологи-

ческого процесса у пациентов с уже установленным диагнозом ДБСТ или системного васкулита.

Кроме того, известно, что пациенты с ревматическими заболеваниями восприимчивы к системной бактериальной инфекции, особенно на фоне терапии иммуносупрессорными средствами и глюкокортикоидами (ГК). Поскольку в генезе как аутоиммунного, так и инфекционного патологического процесса лежит реакция воспаления, клиническая картина, как и традиционные лабораторные тесты (уровень лейкоцитов и гранулоцитов в периферической крови, СРБ, креатинина), в силу неспецифичности не могут служить надежным основанием для дифференциальной диагностики [1]. Более того, на фоне специфической для аутоиммунных

заболеваний терапии симптомы системной воспалительной реакции (СВР), в том числе типичные для бактериальной инфекции, могут оказаться стертыми, что также препятствует ее выявлению.

Между тем раннее распознавание природы воспаления крайне важно для своевременного выбора адекватного лечения, поскольку при наличии инфекции необходимо быстрое применение антибактериальных препаратов, а при аутоиммунном воспалении — усиление иммуносупрессивной терапии. Ошибка в выборе целенаправленной терапии в той или иной клинической ситуации ухудшает прогноз для жизни пациента.

Таким образом, в повседневной клинической практике существует настоятельная потребность обоснования подходов, позволяющих с высокой точностью дифференцировать системные проявления аутоиммунного и инфекционного воспаления. В настоящей публикации проведен анализ данных литературы, позволяющих судить об информационной ценности уровня прокальцитонина (ПКТ) — одного из современных биомаркеров системного воспаления инфекционной природы — для определения генеза патологического процесса.

Прокальцитонин: общие положения

С позиций максимальной клинической пользы «идеальный» биомаркер, отражающий развитие того или иного патологического процесса, должен характеризоваться высокой чувствительностью и специфичностью, доступностью для широкого круга лечебных учреждений, хорошей воспроизводимостью, быстротой получения результата, высокой корреляцией с тяжестью и исходом процесса, а также совпадением динамики его содержания с клинической реакцией на проводимую терапию. Своеобразным «золотым стандартом» оценки информационной значимости любых диагностических тестов является метод ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic analysis), требующий построения характеристических кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов с измерением площади под ними. Выбор оптимальной «точки разделения» на кривой позволяет найти компромисс между чувствительностью и специфичностью и наилучшим образом определить информационную ценность диагностического подхода.

Анализ современной ситуации с биомаркерами, указывающими на развитие СВР инфекционной природы, демонстрирует, что в настоящее время наиболее относительно доступными и распространенными в клинической практике являются гормонины ПКТ и аденомедуллин, некоторые острофазовые белки — СРБ и в самое последнее время пресепсин (sCD14ST). Сам термин «гормонин» означает способность некоторых гормонов и их предшественников оказывать цитокиноподобные эффекты в реализации процесса воспаления бактериальной природы. Гормониновая концепция была сформулирована в результате серии исследований [2–4]. Доказано, что развитие инфекционного процесса сопровождается экспрессией генов семейства кальцитонина, в результате чего наблюдается существенное увеличение экстранейроэндокринного синтеза (в лейкоцитах, клетках паренхиматозных органов, адипоцитах и др.) ПКТ, аденомедулина, пептидов CGRP-I, CGRP-II с последующим их появлением в сверхвысоких концентрациях в системном

кровотоке. Пептиды семейства кальцитонина являются облигатной составляющей синдрома системного воспаления и в силу биологической активности вносят свой вклад в его течение, взаимодействуя с соответствующим рецепторным пулом. У здоровых людей гормон кальцитонин секретируется С-клетками щитовидной железы после внутриклеточного расщепления прогормона.

ПКТ — полипептид, предшественник кальцитонина, включающий в себя 116 аминокислотных остатков, с молекулярной массой около 12,6 кДа. Концентрация же ПКТ в плазме крови в норме ничтожна (<0,1 нг/мл). Однако при СВР, индуцированной бактериями, наблюдается повышение его содержания в крови (от 1 до 1000 нг/мл и более) без изменения концентрации кальцитонина [5]. В этом случае в синтез и секрецию ПКТ, помимо С-клеток щитовидной железы, включаются клетки надпочечников, желудочно-кишечного тракта, селезенки, головного и спинного мозга, печени, поджелудочной железы, легких и жировой ткани [3]. Полагают, что вовлечение в процесс синтеза предшественников кальцитонина других органов и их преобладающая секреция связаны с депрессией соответствующих генов (*CALC-I*) и изменениями в сортировке в аппарате Гольджи под действием провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1β и 6 [6]. Доказано, что ПКТ обладает высокой стабильностью и в плазме крови не расщепляется до кальцитонина, его период полувыведения составляет около 25–30 ч. Механизмы элиминации ПКТ до конца не расшифрованы. По-видимому, частично, как и другие плазменные белки, он подвергается протеолизу и выведению почками, поскольку у больных с ОПН время его циркуляции в системном кровотоке возрастает.

Прокальцитонин у пациентов с аутоиммунными заболеваниями

Одна из первых публикаций, в которой описан ПКТ в качестве маркера, позволяющего проводить дифференциальную диагностику между активностью системного аутоиммунного заболевания и бактериальной инфекцией, относится к 1997 г. [7]. В последующем информация об уровне ПКТ плазмы у пациентов с ключевыми системными ревматическими заболеваниями была представлена в основном в наблюдательных исследованиях и описании серии случаев со значительной вариабельностью характеристик как пациентов, так и медицинских учреждений, в которых проводились эти исследования. Однако к 2012 г. накопленные данные позволили провести метаанализ, включавший 9 работ, содержащих данные о 975 больных с аутоиммунной патологией [8]. Уровень ПКТ был оценен у 330 из этих пациентов. В 6 исследованиях включены пациенты с различными системными аутоиммунными заболеваниями без уточнения их нозологической принадлежности и в 3 — пациенты с конкретной аутоиммунной патологией (болезнь Стилла у взрослых, болезнь Бехчета и системная красная волчанка — СКВ).

Метаанализ имел определенные ограничения, поскольку за точку отсечения исследователями принимались существенно различающиеся уровни биомаркеров в крови: от 0,09 до 1,4 нг/мл для ПКТ и 20 до 101 мг/л для СРБ. Тем не менее результаты данного обзора продемонстрировали, что при дифференциальной диагностике бактериального и небактериального воспаления информационная ценность ПКТ оказалась выше. На это указывала большая площадь

под ROC-кривой по сравнению с СРБ, которая была равна 0,91 (0,88–0,93) и 0,81 (0,78–0,84) соответственно.

Концентрация ПКТ имела большую, чем СРБ, специфичность: 0,90 (0,85–0,93) против 0,56 (0,25–0,83) при сопоставимой чувствительности: 0,75 (0,63–0,84) и 0,77 (0,67–0,85). Высокий положительный коэффициент правдоподобия, равный 7,28 (5,10–10,38), позволял, по мнению авторов метаанализа, использовать данный тест для дифференциальной диагностики инфекционных осложнений у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. В отличие от ПКТ, коэффициент правдоподобия у показателя СРБ был очень низким и соответствовал 1,76 (0,88–3,49). В то же время оба маркера имели недостаточное соотношение негативного коэффициента правдоподобия и, следовательно, не подходили для исключения бактериальной инфекции у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой [8]. Аналогичный вывод о непригодности использования нормального уровня ПКТ для распознавания СКВ с бактериальным и небактериальным генезом воспаления был сделан при наблюдении за 60 пациентами в Университетском госпитале Амьена [9]. Между тем в последних международных клинических рекомендациях Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2012 г. впервые подчеркнуто, что низкие значения ПКТ с высокой степенью вероятности указывают на отсутствие сепсиса и у таких пациентов не требуется назначения антибиотиков [10]. По-видимому, авторы рекомендаций сделали такое заключение на момент их подготовки (прекращение сбора материала – ноябрь 2011 г.) и не были знакомы с результатами тогда еще не опубликованного метаанализа J. Wu и соавт. [8]. Таким образом, с современных позиций необходимо внести поправку: «за исключением пациентов с аутоиммунной патологией».

Диагностическая точка

Безусловно, чувствительность и специфичность метода зависят от точки отсечения, которая была выбрана в качестве диагностической. В представленном выше систематическом обзоре отдельно проанализированы результаты работ, в которых за точку отсечения принят уровень ПКТ 0,5 нг/мл. В этом случае при проведении дифференциальной диагностики обострения аутоиммунной патологии и бактериального воспаления чувствительность ПСТ составила 0,76 (0,56–0,89), специфичность – 0,88 (0,82–0,92), в то время как увеличение уровня ПКТ >0,5 нг/мл сопровождалось заметным снижением чувствительности до 0,42 (0,31–0,54) при существенном возрастании специфичности до 0,95 (0,89–0,98) [8]. Однако, по мнению некоторых отечественных авторов, оптимальные значения чувствительности (82%) и специфичности (98%) ПКТ при диагностике системной инфекции у больных ревматическими заболеваниями составляют >2,3 нг/мл [11]. В то же время на целесообразность использования более низких пороговых значений ПКТ при проведении дифференциальной диагностики указывают К. Негтманн и соавт. [12] – 0,1 нг/мл, С.-Н. Лин и соавт. [13] – 0,2 нг/мл и С.В. Лапин и соавт. [14] – 0,29 нг/мл. Нам представляется, что отмеченное различие количественных значений диагностической точки связано как с технологией определения биомаркера и использованной аппаратуры, так и, вероятно, со временем получения биоматериала для исследования после начала заболевания. Кроме того, нельзя исключить и наличие индивидуальной реактивности по эндогенному ответу в каждом конкретном случае.

Влияние сопутствующей терапии на содержание прокальцитонина в крови

Изменение содержания в крови различных биомаркеров, отражающих системное воспаление, под действием базисной терапии, проводимой пациентам с ревматическими заболеваниями, является вполне объяснимым и связано с действием используемых фармакологических средств. Но следует признать, что это может исказить процесс диагностики. В этом отношении показательны результаты двух недавно опубликованных исследований. Так, К. Негтманн и соавт. [12] впервые продемонстрировали такой побочный эффект терапии азатиоприном, как развитие лекарственной лихорадки и повышение концентрации ПКТ >0,5 нг/мл. В то же время С.-Н. Лин и соавт. [13] показали отсутствие влияния иммуносупрессорной терапии, включая ГК, на содержание ПКТ в крови. Мы не считаем, что поставлена окончательная точка в данном вопросе, так как до настоящего времени не изучалось влияние различных доз ГК и конкретных иммуносупрессоров на уровень ПКТ в крови. Перспективным является также поиск новых, помимо ПКТ, маркеров, отражающих наличие септических осложнений у пациентов с аутоиммунной патологией и не зависящих от используемой терапии.

Прокальцитонин в схемах комплексной диагностики инфекционных осложнений у пациентов с ревматическими заболеваниями

Высокая, но недостаточная диагностическая ценность ПКТ как показателя, позволяющего дифференцировать бактериальное и небактериальное воспаление у пациентов с ревматическими заболеваниями, привела к поиску комплексных схем, в частности, основанных на оценке индексов тяжести органной дисфункции в сочетании с измерением ПКТ в крови. Интересна работа Y. Shi и соавт. [1], включавшая 112 пациентов с различной аутоиммунной патологией, поступивших в отделение интенсивной терапии. Большинство пациентов (n=59) страдали СКВ, в остальных случаях диагностированы дерматомиозит (n=13), системный васкулит (n=12), синдром Шёгрена (n=8), ревматоидный артрит (n=5), системный склероз (n=5), смешанное заболевание соединительной ткани (n=5) и другие аутоиммунные заболевания (n=5). Из 58 пациентов без бактериальной инфекции 4 имели кандидемию и 25 – вирусную инфекцию. У пациентов с небактериальным генезом инфекций регистрировались нормальные значения ПКТ.

О тяжести состояния пациентов свидетельствует то, что более чем 88% из них потребовалось проведение искусственной вентиляции легких, а 48–50% – поддержка артериального давления с помощью катехоламинов, средний индекс тяжести полиорганной недостаточности (ПОН) по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure), предложенной J.L. Vincent и соавт. [15], превышал 6 баллов. Пиковое значение ПКТ оказалось существенно выше в группе с бактериальным генезом воспаления по сравнению с группой с небактериальным генезом (в эту группу отнесены пациенты либо с обострением ревматических заболеваний, либо с небактериальными инфекционными осложнениями на фоне аутоиммунной патологии, в частности, вирусными, грибковыми) и составило 1,95 (0,38–37,56) против 0,64 (0,05–7,83) мкг/л (p=0,002). При пороговом значении ПКТ 0,94 мкг/л площадь под кривой (AUC) была наивысшей (0,902, чувст-

вительность – 79,6% и специфичность – 89,6%), тем не менее выбранная диагностическая точка не позволяла во всех случаях однозначно трактовать полученные результаты [1].

В то же время добавление авторами данного исследования в дифференциальный алгоритм наряду с абсолютным значением ПКТ индекса шкалы SOFA, отражающей наличие и тяжесть органной дисфункции у конкретного пациента, позволило увеличить вероятность правильной диагностики. Так, при значении тяжести ПОН по шкале SOFA от 1 до 6 баллов пиковая концентрация ПКТ для бактериального воспаления соответствовала 0,68 (0,59–5,88) мкг/л против 0,14 (0,05–0,33) мкг/л для небактериальных причин ($p=0,038$). При тяжести органной дисфункции от 7 до 12 баллов соответствующие показатели ПКТ возрастали в среднем до 7,8 (3,52–9,95) и 0,25 (0,08–3,85) мкг/л ($p<0,001$). При дальнейшем увеличении индекса тяжести до 13–18 уровень ПКТ составлял 15,5 (13,83–29,90) и 6,30 (4,77–7,83) мкг/л соответственно ($p=0,001$). Тяжесть ПОН по шкале SOFA >18 баллов сопровождалась ростом уровня ПКТ до 28,7 (19,98–37,56) мкг/л при бактериальном воспалении, в то время как столь тяжелого синдрома ПОН при небактериальном генезе авторы не наблюдали [1].

Хотелось бы обратить внимание на доверительный интервал, указывающий на то, что содержание ПКТ у лиц без бактериальной инфекции и с показателями по шкале SOFA 7–12 баллов в отдельных случаях может превышать установленную диагностическую точку отсечения в 0,94 мкг/л, еще в большей степени это наблюдается при показателях SOFA 13–18 баллов. Расчет тяжести ПОН по шкале SOFA с одновременным определением уровня ПКТ в крови отчасти облегчает процесс диагностики, но не может однозначно указывать на инфекцию как причину функциональной декомпенсации. Это следует иметь в виду при выборе лечебно-диагностической стратегии в реальной клинической практике. Что же можно предложить в этих условиях? Необходимо начинать обоснованную эмпирическую антимикробную терапию и продолжать расширенный аппаратный диагностический поиск инфекционного очага (УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография), включая современные микробиологические исследования (масс-спектрометрия, молекулярно-генетические методы). Именно результаты комплексной диагностики позволяют реализовать гибкую лечебную тактику в конкретных условиях, прежде всего обосновать продолжение или отмену антимикробной терапии.

Содержание прокальцитонина при отдельных аутоиммунных заболеваниях

В большинстве приведенных выше исследований оценивали разнородные группы больных, объединенных в единую группу так называемых аутоиммунных заболеваний. Данный подход чреват существенной систематической ошибкой, поскольку генез ревматических заболеваний существенно различается. Поэтому представляется важным привести результаты оценки уровня ПКТ при отдельных нозологических формах [16].

СКВ. На основании анализа результатов 12 работ был сделан вывод о том, что уровень ПКТ, независимо от активности СКВ, был существенно ниже, чем при наличии бактериальных инфекций. Одновременно отсутствовала значимая корреляция между показателями ПКТ и активностью

СКВ. На основании этого авторы делают вывод о том, что уровень ПКТ >0,5 мкг/л должен крайне настораживать в отношении развития бактериальной инфекции у пациентов с СКВ и требует проведения тщательного диагностического поиска потенциальных источников инфекции [17].

Системные васкулиты. У таких пациентов может наблюдаться интересная лабораторная картина, но сразу подчеркнем, что она будет существенно зависеть от типа васкулита. Например, установлено, что при болезни Кавасаки могут обнаруживаться значительно более высокие концентрации сывороточного ПКТ ($2,3\pm 3,0$ нг/мл), сравнимые с его уровнем при бактериальных инфекциях ($2,2\pm 2,9$ нг/мл) [18].

Исследование сыворотки крови у пациентов, страдающих гранулематозом с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), показало, что в 23 из 26 случаев уровень ПКТ был нормальным (0–0,5 нг/мл) независимо от активности заболевания, тогда как у 3 пациентов с высокой активностью васкулита концентрация сывороточного ПКТ была существенно увеличена (0,8–3,3 нг/мл). Параллельно со снижением активности гранулематоза происходило также уменьшение уровня ПКТ [19]. Аналогичные данные получены в другом исследовании, включавшем 8 пациентов с АНЦА¹-ассоциированными васкулитами. У 5 больных без инфекции лишь в 1 случае концентрация ПКТ превышала диагностическую точку отсечения 0,5 нг/мл и составила 0,93 нг/мл, тогда как из 3 пациентов с установленными инфекционными осложнениями на фоне АНЦА-ассоциированного системного васкулита только у 1 с пневмонией, обусловленной *Pneumocystis carinii*, уровень ПКТ был <0,5 нг/мл и составил 0,45 нг/мл [16]. Однако это может быть типичным и для других инфекций грибковой природы.

Еще более неожиданными оказались результаты, полученные при обследовании 7 пациентов с синдромом Гудпасчера, из которых у 5 имелись тяжелые проявления патологии: заболевания легких и/или высокая степень почечной недостаточности. Оказалось, что в этой группе были существенно повышены не только средний уровень СРБ (145,7 мг/л), но и средняя концентрация ПКТ (34,1 нг/мл). На фоне комбинированного лечения, включавшего плазмаферез, пульс-терапию циклофосфамидом и ГК, наблюдалась нормализация уровня СРБ и ПКТ [20]. Одной из наиболее вероятных причин повышенного уровня ПКТ в крови при данном синдроме является снижение клиренса гормона в результате острого повреждения почек.

Таким образом, при существующем объеме наблюдений у пациентов с системными васкулитами, в отличие от пациентов с ДБСТ, невозможно сделать аргументированное заключение о диагностической ценности повышенного уровня ПКТ, что полностью соответствует результатам, полученным в исследовании С.В. Лапина и соавт. [14]. Ориентация на содержание ПКТ в качестве маркера бактериальной инфекции у лиц, страдающих системным васкулитом, может вводить в заблуждение. Высокие значения ПКТ у таких пациентов указывают на высокую активность и тяжелое течение патологии с более неблагоприятным прогнозом.

Заболевания, сопровождающиеся массивным синтезом цитокинов. Известно, что четыре состояния: гемофагоцитарный синдром (вторичный гемофагоцитарный лимфоги-

¹Антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

стиоцитоз, синдром активации макрофагов), болезнь Стилла у взрослых, катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС) и септический шок имеют очень схожие клинические признаки и лабораторные показатели [21]. В основе перечисленных патологических процессов лежит массивная индукция медиаторов воспаления с развитием в исходе так называемой цитокиновой бури. Ряд авторов считает, что цитокины способны приводить к непосредственному высвобождению ПКТ, без участия эндотоксина или каких-либо других продуктов жизнедеятельности бактерий [22–24].

Именно сходство патогенеза, общность клинико-лабораторных проявлений определяют необходимость поиска биомаркеров, позволяющих выделить септический шок среди заболеваний данной группы как состояние, требующее проведения совершенно иных терапевтических мероприятий.

К настоящему времени в литературе представлены лишь единичные наблюдения, касающиеся содержания ПКТ при гемофагоцитарном синдроме. Так, S. Kaieda и соавт. [25] описали пациента с синдромом активации макрофагов как осложнением дерматомиозита, у которого уровень ПКТ составил 0,33 нг/мл. Противоположные данные представлены М. Uemura и соавт. [26] и С. Muller и соавт. [27], которые наблюдали развитие синдрома активации макрофагов у ВИЧ-инфицированного пациента с лимфомой (ПКТ достигал 4,1 нг/мл) и у 7-летнего мальчика, страдавшего болезнью Дауна и получавшего низкие дозы бета-блокаторов (на различных этапах болезни зарегистрированы показатели ПКТ в крови 85,8–420 нг/мл). В представленном в отечественной литературе наблюдении гемофагоцитарного синдрома как осложнения болезни Стилла у взрослых уровень ПКТ составлял 13,5 нг/мл [28].

Как показали результаты исследования С.А. Scire и соавт. [16], вероятно, определение ПКТ при болезни Стилла у взрослых бесперспективно для дифференциальной диагностики с септическим шоком. Так, серия из 5 наблюдений продемонстрировала, что средний уровень ПКТ при активности непосредственно болезни Стилла у взрослых составил 13,18 (9,09–28,6) нг/мл, а в единственном случае, когда в основе лихорадки при болезни Стилла у взрослых лежала инфекция мягких тканей, вызванная *Staphylococcus aureus*, концентрация ПКТ была всего 2,2 нг/мл. D.-Y. Chen и соавт. [29] определяли концентрацию ПКТ у 38 пациентов с болезнью Стилла у взрослых (у 12 – с инфекционными осложнениями и у 26 – без инфекционной патологии) и также отметили его более высокий уровень у пациентов без септических осложнений. Авторы предложили считать дискриминационной точкой отсечения у данной категории больных содержание ПКТ в крови 1,4 нг/мл.

Что касается проявлений катастрофического АФС, то предполагается, что системный воспалительный ответ связан с чрезмерным высвобождением цитокинов из пораженных и некротических тканей. Однако к настоящему времени попыток фактического измерения уровней цитокинов, а также ПКТ при катастрофическом АФС не предпринято.

Заключение

Сложность проведения дифференциальной диагностики ДБСТ, системных васкулитов в активной стадии и проявлений системной бактериальной инфекции диктует необходимость поиска надежных лабораторных маркеров, позволяющих с высокой долей вероятности разделять эти состояния, требующие совершенно различного терапевтического подхода. Традиционно используемые в клинической практике тесты далеко не всегда помогают в решении данной проблемы. Поэтому определение содержания ПКТ в крови служит весомым подспорьем при проведении дифференциальной диагностики. Повышенный уровень ПКТ является высокочувствительным и специфичным маркером для выявления системной инфекции у пациентов с аутоиммунными заболеваниями независимо от использования ГК или иммунодепрессантов. Увеличение уровня ПКТ >0,5 нг/мл должно настораживать врача в отношении высокой вероятности развития бактериальной инфекции у пациентов с аутоиммунной патологией. Одним из путей повышения диагностической ценности ПКТ может стать одновременное определение тяжести органно-системной дисфункции по шкале SOFA. Так, при значении индекса ПОН 1–12 баллов и уровне ПКТ <0,5 мкг/л инфекционная природа органной дисфункции практически исключается. Наоборот, при индексе ПОН >18 баллов по шкале SOFA следует думать о развитии сепсиса и поиске его источника. Определенная серая зона наблюдается в промежутке от 13 до 18 баллов, когда и при отсутствии инфекции у всех пациентов имеется заметное повышение содержания ПКТ в крови.

И все же при интерпретации конкретных значений ПКТ у ряда больных с системными ревматическими заболеваниями, особенно с системными васкулитами (болезнь Кавасаки, АНЦА-ассоциированные васкулиты), синдромом Гудпасчера, а также состояниями, сопровождающимися развитием «цитокиновой бури» (болезнь Стилла у взрослых, синдром активации макрофагов), следует проявлять крайнюю осторожность. При этих заболеваниях уровень ПКТ может быть таким же, как при системных бактериальных инфекциях. Роль уровня ПКТ не следует абсолютизировать, его определение является лишь важным дополнением к современным методам лучевой, микробиологической, инструментальной и лабораторной диагностики.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Shi Y, Peng YM, Hu XY, 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 Oct 7;15:137. doi: 10.1186/s12871-015-0122-9.
- Muller B, Becker K. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly.* 2001 Oct 20;131(41-42):595-602.
- Muller B, White JC, Nylen E, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):396-404.
- Becker KL, Nylen ES, White JC, et al. Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1512-25.
- Meisner M. Procalcitonin – a new, innovative infection parameter. Berlin: Brahm Diagnostica; 1996. P. 3-41.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in

ОБЗОРЫ

- patienys with sepsis and infection. *Lancet*. 1993 Feb 27;341(8844):515-8.
7. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, 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 Jul;40(7):1250-6.
8. 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):3034-42. doi: 10.1002/art.34512.
9. Lanoix JP, Bourgeois AM, Schmidt J, et al. Serum procalcitonin does not differentiate between infection and disease flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):125-30. doi: 10.1177/0961203310378862. Epub 2010 Oct 11.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
11. Тарасова ГМ, Белов БС, Александрова ЕН, Новиков АА. Прокальцитонин-овый тест при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):387-92. [Tarasova GM, Belov BS, Aleksandrova EN, Novikov AA. Procalcitonin test in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):387-92. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-387-392.
12. Herrmann K, Schinke S, Csernok E, et al. Diagnostic Value of Procalcitonin in ANCA-Associated Vasculitis (AAV) to Differentiate Between Disease Activity, Infection and Drug Hypersensitivity. *Open Rheumatol J*. 2015 Oct 9;9:71-6. doi: 10.2174/1874312901409010071. eCollection 2015.
13. Lin CH, Hsieh SC, Keng LT, et al. Prospective Evaluation of Procalcitonin, Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 and C-Reactive Protein in Febrile Patients with Autoimmune Diseases. *PLoS One*. 2016 Apr 20;11(4):e0153938. doi: 10.1371/journal.pone.0153938. eCollection 2016.
14. 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 determination of procalcitonin for the diagnosis of septic complications in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;(1):28-33. (In Russ.)].
15. Vincent JL, Moreno R, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707-10.
16. Scire CA, Cavagna L, Perotti C, et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Mar-Apr;24(2):123-8.
17. 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 Sep;33(9):1209-15. doi: 10.1007/s10067-014-2738-4. Epub 2014 Jul 27.
18. Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, et al. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J Infect*. 2004 Feb;48(2):199-205.
19. Moosing F, Csernok E, Reinhold-Keller E, et al. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 1998 Aug;25(8):1531-3.
20. Morath C, Sis J, Haensch GM, et al. Procalcitonin as marker of infection in patients with Goodpasture's syndrome is misleading. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Sep;22(9):2701-4. Epub 2007 Jun 7.
21. Rosario C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz E, et al. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 2013 Aug 22;11:185. doi: 10.1186/1741-7015-11-185.
22. Nisten MW, Olingap P, The TH, et al. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med*. 2000;28:458-61.
23. Kettelhack C, Hohenberger P, Schulze G, et al. Induction of systemic serum procalcitonin and cardiocirculatory reactions after isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Crit Care Med*. 2000 Apr;28(4):1040-6.
24. Zeni F, Vialon A, Tardy B, et al. Serum procalcitonin in sepsis: relation to severity and cytokines (TNF, IL-6, IL-8). 34th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 4-7 October 1994, Orlando.
25. Kaieda S, Yoshida N, Yamashita F, et al. Successful treatment of macrophage activation syndrome in a patient with dermatomyositis by combination with immunosuppressive therapy and plasmapheresis. *Mod Rheumatol*. 2015;25(6):962-6. doi: 10.3109/14397595.2013.844402. Epub 2013 Oct 21.
26. Uemura M, Huynh R, Kuo A, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Complicating T-Cell Lymphoma in a Patient with HIV Infection. *Case Rep Hematol*. 2013;2013:687260. doi: 10.1155/2013/687260. Epub 2013 Aug 31.
27. Muller C, Manhardt LB, Willaschek C, et al. Beta-Blocker Therapy and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Case Report. *Cardiol Res Pract*. 2010;2010:912757. doi: 10.4061/2010/912757. Epub 2010 Jun 20.
28. Захарова АЮ, Мутовина ЗЮ, Гордеев АВ, Шестакова ИН. Трудности диагностики гемофагоцитарного синдрома у пациентки с болезнью Стилла взрослых. Терапевтический архив. 2015;(5):84-9. [Zakharova AYU, Mutovina ZYU, Gordeev AV, Shestakova IN. Difficulties in the diagnosis of hemophagocytic syndrome in a patient with adult Still's disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;(5):84-9. (In Russ.)].
29. Chen DY, Chen YM, Ho WL, 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 Jun;68(6):1074-5. doi: 10.1136/ard.2008.098335.

Поступила 11.01.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.