

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616-002.77-092:612.017.1-06-07:616.154:577.175.446

С.В. Лапин<sup>2</sup>, А.Л. Маслянский<sup>1</sup>, Н.М. Лазарева<sup>2</sup>, Е.Ю. Васильева<sup>1</sup>, А.А. Тотолян<sup>1,3</sup>

## ЗНАЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АУТОИММУННЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

<sup>1</sup>Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; <sup>3</sup>Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера

*Инфекции часто осложняют течение аутоиммунных ревматических заболеваний. В диагностике септических осложнений у ревматологических пациентов решающее значение могут иметь новые биомаркеры инфекций, одним из которых является прокальцитониновый (ПКТ) тест. Для уточнения диагностической информативности ПКТ при ревматических заболеваниях (РЗ) нами было исследовано 93 пациента. Было обследовано 65 пациентов с РЗ, у 13 из которых были обнаружены бактериальные инфекции. В группу вошли 33 больных ревматоидным артритом (РА), 11 больных системной красной волчанкой (СКВ), 6 больных системными васкулитами (СВ), а также 15 больных с другими ревматическими заболеваниями (ДРЗ). Группу сравнения составили 27 больных кардиотерапевтического (КТ) профиля, у 8 из которых были диагностированы бактериальные инфекции. Для измерения ПКТ использовался количественный электрохемилюминесцентный метод. Средние уровни ПКТ у больных РА составили  $0,10 \pm 0,13$  нг/мл, СКВ –  $0,08 \pm 0,06$  нг/мл, СВ –  $0,22 \pm 0,2$  нг/мл, ДРЗ –  $0,12 \pm 0,15$  нг/мл, КТ без инфекций –  $0,08 \pm 0,06$  нг/мл. При пороговом значении ПКТ более 0,5 нг/мл в группе с РЗ чувствительность в диагностике инфекций составила 58%, специфичность – 94%. Вне инфекционного процесса ПКТ более 0,5 нг/мл был обнаружен у 3 пациентов: больного РА, больного СВ и больного болезнью Стилла. При оценке зависимости чувствительности и специфичности для ПКТ и С-реактивного белка площадь под кривой ПКТ была больше как у больных с РЗ (0,85 против 0,79), так и у больных с КР-заболеваниями (0,92 против 0,90). При этом СОЭ характеризовалась наименьшей площадью под кривой в прогнозировании септических состояний у пациентов с РЗ и КР-заболеваниями (0,71 и 0,71 соответственно). Таким образом, количественный ПКТ представляет собой наилучший метод для выявления септических осложнений у ревматологических пациентов.*

**Ключевые слова:** прокальцитонин, аминокислоты, ревматоидный артрит, аутоиммунные ревматические заболевания

*S.V. Lapin, A.L. Maslyanskiy, N.M. Lazareva, Ye.Yu. Vasilyeva, A.A. Totolyan*

### THE VALUE OF QUANTITATIVE ANALYSIS OF PROCALCITONINE IN DIAGNOSTICS OF SEPTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES

*The infections very often complicate the course of autoimmune rheumatic diseases. In diagnostic of septic complications in rheumatic patients the new biomarkers of infections can have a decisive importance. The procalcitonine test is one of them. The issue was to evaluate the diagnostic informativity of this test. The sample included 93 patients. The examination was applied to 65 patients with rheumatic diseases. Among them, 13 patients had bacterial infections. The group consisted of 33 patients with rheumatoid arthritis, 11 patients with systemic lupus erythematosus, 6 patients with systemic angiitis, and 15 patients with other rheumatic diseases. The comparative group included 27 patients of cardio-therapeutic profile and 8 of these patients had bacterial infections. The procalcitonine test was applied with quantitative electrochemiluminescent technique. In patients with rheumatoid arthritis the mean levels of procalcitonine test consisted  $0.10 \pm 0.13$  ng/ml; with systemic lupus erythematosus –  $0.08 \pm 0.06$  ng/ml; with systemic angiitis –  $0.22 \pm 0.2$  ng/ml; with other rheumatic diseases –  $0.12 \pm 0.15$  ng/ml; of cardio-therapeutic profile without infections –  $0.08 \pm 0.06$  ng/ml. With threshold of procalcitonine test higher than 0.5 /ml the sensitivity to diagnostic of infections consisted of 58%, specificity – 94% in the group with rheumatic diseases. The procalcitonine test in case of no infection process with values higher than 0.5 ng/ml was detected in three patients. The evaluation of dependence of sensitivity and specificity for procalcitonine test and C-reactive protein the area under curve of procalcitonine test was larger in patients with rheumatic diseases (0.85 against 0.79) and in patients of cardio-therapeutic profile (0.92 against 0.90). The quantitative procalcitonine test is the best technique to detect septic complications in rheumatic patients.*

**Key words:** procalcitonine, amino acid, rheumatoid arthritis, autoimmune rheumatic diseases

**Введение.** Инфекции часто осложняют течение аутоиммунных ревматических заболеваний, что связано как с иммунокомпрометирующим действием самой болезни, так и с эффектом иммуносупрессивной терапии [1]. Лихорадка у пациента с ревматическим заболеванием (РЗ) может являться

первым клиническим проявлением сепсиса и всегда требует исключения сопутствующей инфекции. Поиск очага инфекции и уточнение этиологического агента часто затруднены и длительны, а отрицательные результаты инструментальных и микробиологических исследований не исключают септического процесса. В этой ситуации "классические" показатели воспаления, такие как С-реактивный белок (С-РБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и палочкоядерный сдвиг, оказываются малоспецифичными, а лейкоцитоз может быть следствием глюкокортикоидной терапии [8]. В быстрой диагностике септических осложнений у ревматологических больных большое значение могут иметь новые биомаркеры инфекций [2], одним из которых является прокальцитониновый тест [25].

Для корреспонденции:

Лапин Сергей Владимирович, зав. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний НИЦ  
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6/8  
Телефон: (812) 499-71-94  
E-mail: svlapin@mail.ru

Предшественник гормона кальцитонина - прокальцитонин (ПКТ) представляет собой белок длиной 116 аминокислот с мол. массой 13 кД [6]. В норме концентрация ПКТ в сыворотке крови составляет менее 0,01 нг/мл, время полужизни 22–35 ч. При тяжелых инфекциях в течение нескольких часов концентрация ПКТ увеличивается в тысячи раз и сохраняется до недели [15]. В норме синтез ПКТ ограничен только экзокринными С-клетками щитовидной железы, в то время как при септических состояниях ПКТ синтезируется во многих клетках организма, включая лимфоциты и макрофаги. В качестве основного индуктора синтеза ПКТ рассматриваются липополисахарид бактериальной стенки и ФНО $\alpha$ , кроме того, ряд интерлейкинов, включая ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6, способны приводить к индукции синтеза ПКТ [10]. Показано, что нейтрализующие антитела к ПКТ улучшают выживаемость на экспериментальных моделях сепсиса, что позволяет отнести эту молекулу к провоспалительным медиаторам [24].

В течение последних 10 лет определение ПКТ в сыворотке крови используется как биомаркер септических состояний [5, 20, 25], а также в качестве косвенного показателя к назначению антибиотикотерапии при пневмонии [9], остром панкреатите [17] и ряде других системных инфекций [3]. Для высокочувствительных тестов с пределом аналитической чувствительности около 0,05 нг/мл разработаны рекомендации по назначению антибактериальной терапии в зависимости от результата ПКТ. Эмпирическая антибиотикотерапия полностью и частично не рекомендуется при обнаружении ПКТ менее 0,25 нг/мл; частично одобряется при выявлении в диапазоне 0,25–0,5 нг/мл и полностью одобряется при значениях более 0,5 нг/мл [20].

Несмотря на крайнюю актуальность оценки ПКТ в качестве маркера инфекционных заболеваний у ревматологических больных, публикаций на эту тему сравнительно мало в зарубежной литературе [7, 12, 13, 18–23] и нет в отечественной. В связи с вышеизложенным представляется целесообразным проанализировать диагностическую информативность определения ПКТ у пациентов с РЗ, проходивших стационарное обследование и лечение в связи с подозрением на септические осложнения.

**Материалы и методы.** Нами были ретроспективно проанализированы истории болезни 93 пациентов, проходивших стационарное лечение в отделении ревматологии и некоронарогенных заболеваний миокарда. Было обследовано 65 пациентов с РЗ, у 13 из которых были обнаружены тяжелые

бактериальные инфекции. Из них 33 больных ревматоидным артритом (РА), 11 больных системной красной волчанкой (СКВ), 6 больных системными васкулитами (СВ), а также 15 больных с другими ревматическими заболеваниями (ДРЗ): болезнью Стилла (3), полиомиозитом (2), антифосфолипидным синдромом (2), анкилозирующим спондилитом (2), псориатическим артритом (1), паникулитом (1), ювенильным РА (1), периодической болезнью (1), системной склеродермией (1) и аутоиммунным гепатитом (1). Диагнозы устанавливались на основе актуальных классификационных критериев.

Группу сравнения составили 27 больных кардиотерапевтического (КТ) профиля, из которых сопутствующие бактериальные инфекции были диагностированы у 8 пациентов. В эту группу вошли больные со следующими диагнозами: порок сердца (7), миокардит (5), инфекционный эндокардит (6), тромбоэмболия легочной артерии (2), хроническая обструктивная болезнь (2), бронхоэктатическая болезнь (1), нарушения ритма (1), рецидивирующий перикардит (1), ишемическая болезнь сердца (1) и острый миелоидный лейкоз (1).

Спектр инфекционных осложнений у обследованных больных приведен в табл. 1. У всех больных в ходе госпитализации ставился вопрос об исключении диагноза инфекционного заболевания, в связи с чем определяли ПКТ, СРБ и СОЭ. В том случае, если пациенты обследовались многократно, оценивались наибольшее полученное значение показателя и хронологически наиболее близкие результаты СРБ и СОЭ. Для измерения ПКТ применяли количественный электрохемилюминесцентный метод с использованием автоматического анализатора Elecsys 2010 ("Roche Diagnostics"). Для измерения концентраций СРБ использовали иммунотурбидиметрический метод ("Abbott").

Для верификации инфекционного процесса использовались клинические (физикальные), лабораторные (исследование крови, мочи, синовиальной жидкости, раневого отделяемого), инструментальные (рентгенография, УЗИ, ЭхоКГ, в том числе с использованием чреспищеводного датчика, спиральная томография). Во всех случаях проводилось бактериологическое исследование (неоднократные посевы крови, синовиальной жидкости, мокроты). Большое значение придавалось оценке эффективности антибактериальной терапии. В двух случаях диагноз инфекционного эндокардита был подтвержден морфологически после проведения оперативного лечения по эндопротезированию аортального клапана.

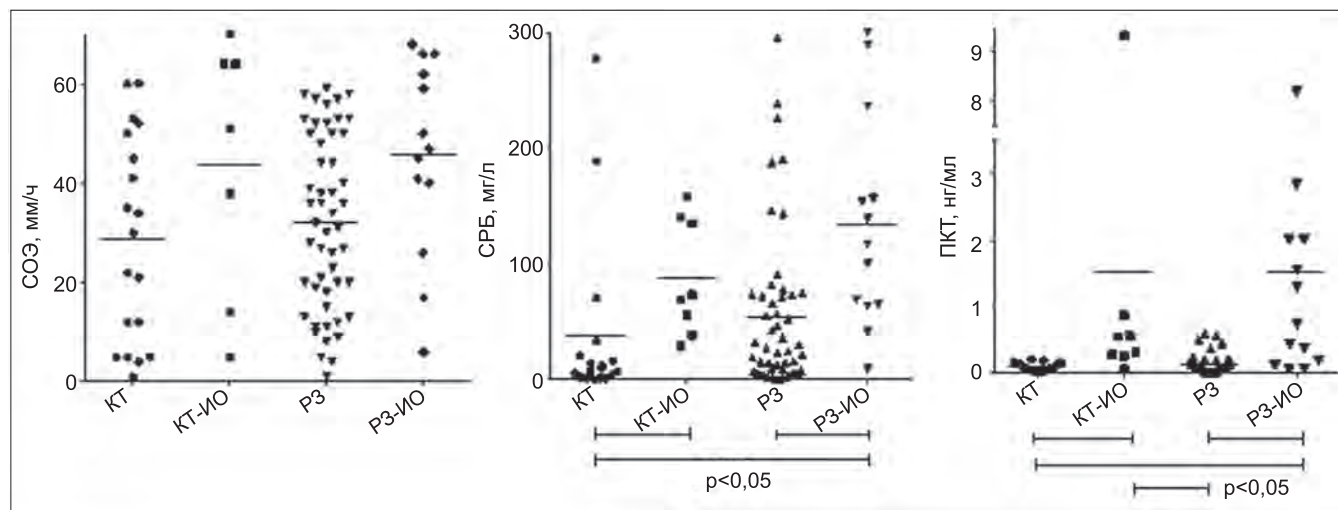


Рис. 1. Разброс значений СОЭ, СРБ и ПКТ в группах обследованных в зависимости от наличия инфекционных осложнений. КТ – кардиотерапевтические больные без инфекционных осложнений; КТ-ИО – кардиотерапевтические больные с инфекционными осложнениями; РЗ – ревматические заболевания без инфекционных осложнений; РЗ-ИО – ревматические заболевания с инфекционными осложнениями. Горизонтальными чертами указаны средние значения.

Характеристика пациентов с РЗ и больных кардиотерапевтического профиля с развившимися инфекционными осложнениями ( $n = 21$ )

Больной	Пол, возраст, годы	Основной диагноз	Инфекционные осложнения	ПКТ, нг/мл
Больные РЗ:				
К.	Ж, 65	РА, серопозитивный, поздняя стадия, активность 3	Флегмона IV пальца левой стопы	0,042
Л.	Ж, 47	Панникулит Вебера–Крисчена	Флегмона V пальца правой кисти	0,061
К.	Ж, 54	РА, серопозитивный, поздняя стадия, активность 3, с системными проявлениями	Бактериальный артрит левого коленного сустава	0,11
Ж.	Ж, 73	РА, серопозитивный, поздняя стадия, активность 2	Внутрибольничная пневмония у иммунокомпрометированного пациента	0,361
К.	Ж, 51	РА, серопозитивный, поздняя стадия, активность 3, с системными проявлениями	Урогенный сепсис	0,43
П.	Ж, 68	РА, серопозитивный, поздняя стадия, активность 3, с системными проявлениями	Бактериальный артрит левого коленного сустава	1,29
С.	М, 34	РА, серонегативный, АЦЦП+, поздняя стадия (3), активность 3.	Перфорация дивертикула кишечника. Разлитой перитонит	1,55
С.	Ж, 72	РА, серопозитивный, АЦЦП+, поздняя стадия, активность 3, с системными проявлениями	Сепсис криптогенной природы	2,0
К.	Ж, 57	РА, серопозитивный, поздняя стадия, активность 3, с системными проявлениями	Урогенный сепсис	2,84
А.	Ж, 57	РА, серопозитивный с системными проявлениями. Вторичный амилоидоз (АА) с поражением почек. Нефротический синдром	Внутрибольничная пневмония у иммунокомпрометированного пациента	8,19
С.	Ж, 48	СКВ подострого течения, с поражением кожи, суставов, почек, активность 2	Бактериальный артрит правого коленного сустава	0,183
Щ.	Ж, 49	Системная склеродермия, лимитированная форма, поражение кожи, сосудов, легочная гипертензия пищевода, активность 2	Внутрибольничная пневмония. Пневмония у иммунокомпрометированного пациента. Сепсис	0,731
П.	Ж, 71	Первичный полимиозит, хроническое течение, мышечная тетраплегия, активность 2	Сепсис. Септический шок	2,0
Больные КТ-профиля:				
О.	М, 37	Врожденный порок сердца (двухстворчатый аортальный клапан)	Вторичный подострый инфекционный (бактериальный) эндокардит	0,05
Е.	М, 49	Аортальная недостаточность на фоне подострого инфекционного (бактериального) эндокардита	Первичный подострый инфекционный (бактериальный) эндокардит	0,254
И.	М, 63	Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхитический тип	Хроническая обструктивная болезнь легких, обострение	0,267
К.	М, 35	Врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки)	Вторичный подострый инфекционный (бактериальный) эндокардит	0,304
Х.	Ж, 30	Врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки), хронический гепатит С	Вторичный подострый инфекционный (бактериальный) эндокардит	0,543
Ш.	М, 59	ИБС. Гипертоническая болезнь	Сепсис. Септический шок	0,555
К.	Ж, 22	Вирусный миокардит	Внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония. Гепатит С. Латентный туберкулез. ВИЧ-инфекция	0,863
Ф.	Ж, 24	Врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки)	Вторичный подострый инфекционный (бактериальный) эндокардит	9,34

Для статистической обработки полученных данных использовали пакеты программ MS Excel и GraphPad. Все результаты в тексте приведены как  $\bar{X} \pm SD$ . Для сравнения парных количественных значений использовали тест Манна–Уитни, для сравнения качественных значений – критерий  $\chi^2$  с соответствующими поправками. При проведении сравнений нескольких групп значений использовался критерий ANOVA с тестом Данна для множественных сравнений. Для корреляционного анализа использовался критерий Пирсона. Гипотезы рассматривались как статистически достоверные при  $p < 0,05$ .

Для анализа клинико-диагностической ценности лабораторных показателей использовался набор методов клинической эпидемиологии [2]. Построение графиков ROC (receiver-operator curve) анализа позволило исследовать взаимоотношение между диагностической чувствительностью и диагностической специфичностью теста при разных пороговых значениях показателя, а также оценить площадь под кривой (AUC), размер которой отражает диагностическую ценность используемых тестов. Для определения предсказательной ценности положительного результата теста рас-

считывался фактор риска (ФР) положительного результата, который представляет частное от деления чувствительности на единицу минус специфичность.

**Результаты и обсуждение.** Группы РЗ и КТ больных статистически не различались по возрасту: 48,3 ± 18,9 года против 43,6 ± 13,6 года соответственно. Мужчины составляли в группе больных с РЗ 29%, а в группе КТ – 40%, однако различие не было статистически значимо ( $p = 0,28$ ,  $\chi^2$ -тест).

В группе больных РЗ тяжелые инфекции отмечались преимущественно у женщин (12 из 13 заболевших), достоверно в более пожилом возрасте (52,8 ± 9,7 года против 44,4 ± 19,9 года;  $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами без инфекций. У 9 из 13 больных септическое состояние развилось на фоне РА, фоном других случаев инфекций были паникулит Крисчена–Вебера, СКВ, системная склеродермия и полиомиозит. В группе КТ-больных средний возраст пациентов с септическими состояниями и без них достоверно не различался и составлял 42,8 ± 13,1 года против 45,5 ± 13,4 года соответственно.

Не было обнаружено достоверных различий в уровнях воспалительных показателей у мужчин и женщин без инфекционных процессов в группах обследованных, кроме того, не отмечалось корреляционных взаимосвязей между воспалительными показателями и возрастом.

Для оценки разброса значений основных маркеров воспаления у обследованных больных было проведено сопоставление показателей СОЭ, СРБ и концентрации ПКТ. Графическое представление данных и обнаруженные достоверные различия приведены на рис. 1.

Средние уровни воспалительных показателей в группах больных с КТ и РЗ с инфекционными осложнениями между собой достоверно не различались. Уровень ПКТ в этих груп-

пах составил 1,52 ± 2,20 и 1,52 ± 3,17 нг/мл соответственно. При сравнении групп больных РЗ и КТ без септических состояний значения СОЭ и ПКТ практически не различались, в то время как было обнаружено достоверное различие в концентрации СРБ (54,1 ± 69,1 мг/л против 22,91 ± 46,0 мг/л;  $p < 0,05$  соответственно). При этом у двух пациентов из КТ-группы с наибольшими значениями СРБ (277 и 188 мг/л) были диагностированы тромбоэмболия легочной артерии и острый миелоидный лейкоз, которые могут объяснять высокие значения острофазовых показателей.

Также был проведен анализ значений лабораторных маркеров воспаления в зависимости от нозологической формы ревматической патологии. Средние уровни ПКТ у больных РА составили 0,10 ± 0,13 нг/мл, СКВ – 0,08 ± 0,06 нг/мл, СВ – 0,22 ± 0,2 нг/мл, ДРЗ – 0,12 ± 0,15 нг/мл, КТ без инфекций – 0,08 ± 0,06 нг/мл. Графическое представление данных и обнаруженные достоверные различия приведены на рис. 2. При проведении корреляционного анализа была отмечена достоверная положительная корреляция значений СОЭ и СРБ среди больных РЗ без инфекций ( $r = 0,597$ ;  $p < 0,001$ ), однако эта корреляционная связь не отмечалась у больных РЗ на фоне инфекционного процесса. Также не было отмечено достоверной взаимосвязи значений СОЭ и СРБ у КТ-пациентов. В то же время при совместном анализе результатов обследования обеих групп пациентов с инфекционным процессом было обнаружено, что значения СРБ и ПКТ достоверно положительно коррелируют между собой ( $r = 0,616$ ;  $p = 0,005$ ).

При пороговом значении ПКТ более 0,5 нг/мл в группе РЗ чувствительность составила 58%, специфичность – 94%. Вне инфекционного процесса уровень ПКТ более 0,5 нг/мл был обнаружен у 3 пациентов с РА, СВ и болезнью Стилла.

Для определения ценности воспалительных маркеров в диагностике септических состояний и уточнения пороговых значений мы провели ROC-анализ полученных результатов (рис. 3). Площадь под кривой (AUC) была больше у ПКТ по сравнению с СРБ как у больных РЗ (0,85 против 0,79), так у больных КТ (0,92 против 0,90). В качестве диагностического показателя СОЭ характеризовался наименьшей величиной AUC при прогнозировании септических состояний у пациентов с РЗ и КТ (0,71 и 0,71 соответственно).

Для того чтобы сопоставить диагностические уровни ПКТ и СРБ в разных группах обследованных, мы провели их оценку при фиксированных значениях специфичности (75, 80, 90, 95, 100%). Использование ROC-анализа позволило получить соответствующие этим значениям расчетные показатели чувствительности, фактор риска и пороговых значений. Таким образом, можно сделать заключение о возможности использования разных уровней пороговых значений при обследовании различных групп пациентов. Результаты такого сопоставления приведены в табл. 2 и 3.

Нами были обследованы 65 больных с различными РЗ, проходивших стационарное обследование в кардиотерапевтическом отделении. Бактериальные инфекции были диагностированы у 13 из них, преимущественно женщин более старшего возраста. В группу сравнения вошли тяжелые больные кардиотерапевтического профиля, которые не отличались по полу и возрасту от обследованных ревматологических пациентов. Особенностью нашей работы было использование электрохемиллюминесцентного теста для количественного измерения ПКТ компании "Roche" с пределом аналитической чувствительности 0,03 нг/мл. Существующие к настоящему времени отечественные и зарубежные данные литературы основаны на других методах, прежде всего люминометрическом и технологии TRACE компании "Brahms" (Германия). Кроме того, в отечественной клинической практике обычно используется полуколичественный иммунохроматографический тест с чувствительностью 0,5 нг/мл [5]. Как и большинство других авторов, мы не обнаружили взаимосвязи между полом, возрастом и значениями воспалительных показателей. В то же время ряд исследователей обнаружили,

Таблица 2

**Пороговые значения СРБ значения фактора риска и чувствительность при фиксированных уровнях специфичности при анализе больных РЗ и КТ**

Фиксированные значения СП, %	Уровни СРБ в группе больных РЗ			Уровни СРБ в группе больных КТ		
	ЧУВ, %	ФР	ПЗ, мг/л	ЧУВ, %	ФР	ПЗ, мг/л
75	61,54	2,6	> 72,46	100	4,5	> 17,92
80	61,54	3,2	> 95,52	100	5,7	> 24,52
90	38,46	3,9	> 149,8	87,5	8,7	> 35,49
95	23,08	5,8	> 207,9	50	10	> 71,68
99	7,692	7,7	> 297,7	12,5	12,5	> 130,2

Примечание. Здесь и в табл. 3: СП – специфичность, ЧУВ – чувствительность, ФР – фактор риска, ПЗ – пороговые значения; фактор риска положительного результата представляет частное от деления чувствительности на единицу минус специфичность.

Таблица 3

**Пороговые значения ПКТ (в нг/мл), значения фактора риска и чувствительность при фиксированных уровнях специфичности при анализе больных РЗ и КТ**

Фиксированные значения СП, %	Уровни ПКТ в группе больных РЗ			Уровни ПКТ в группе больных КТ		
	ЧУВ, %	ФР	ПЗ, мг/л	ЧУВ, %	ФР	ПЗ, мг/л
75	76,9	3,1	> 0,1280	87,5	3,3	> 0,1340
80	76,9	4,0	> 0,1620	87,5	4,2	> 0,1440
90	69,2	6,9	> 0,2945	87,5	8,7	> 0,1675
95	53,9	14,0	> 0,5335	87,5	16,6	> 0,1925
99	46,9	28,0	> 0,6595	87,5	87	> 0,2285

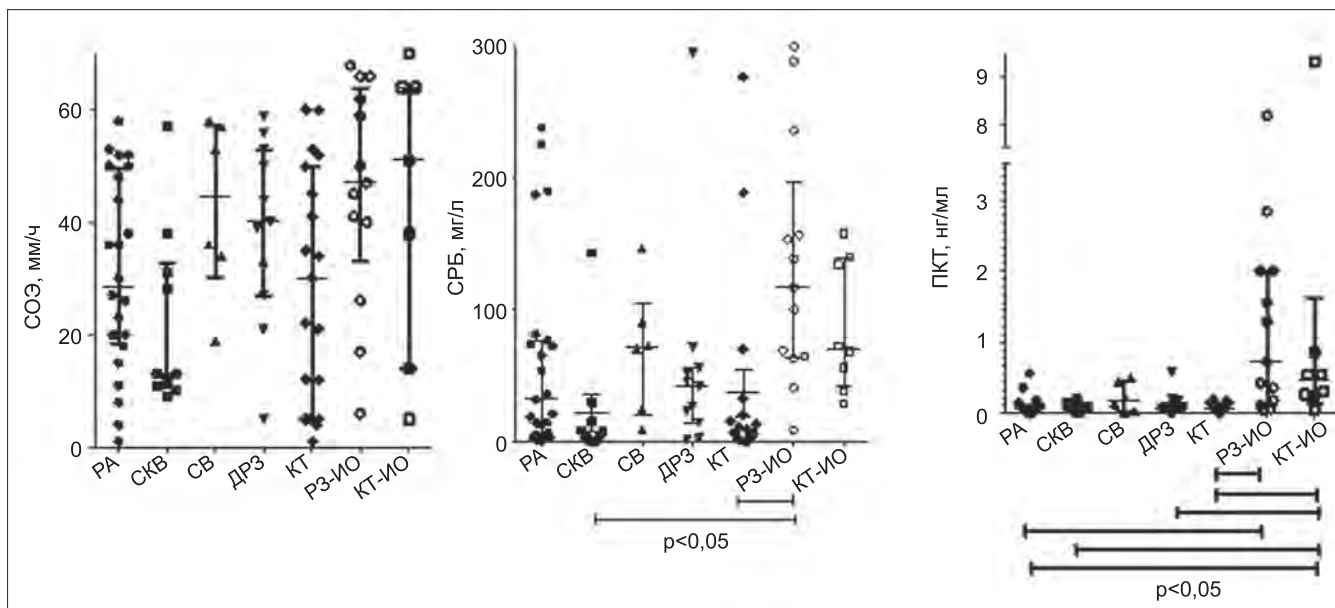


Рис. 2. Разброс значений СОЭ, СРБ и ПКТ в группах обследованных больных. Диапазонами показаны медиана и интерквартильный разброс.

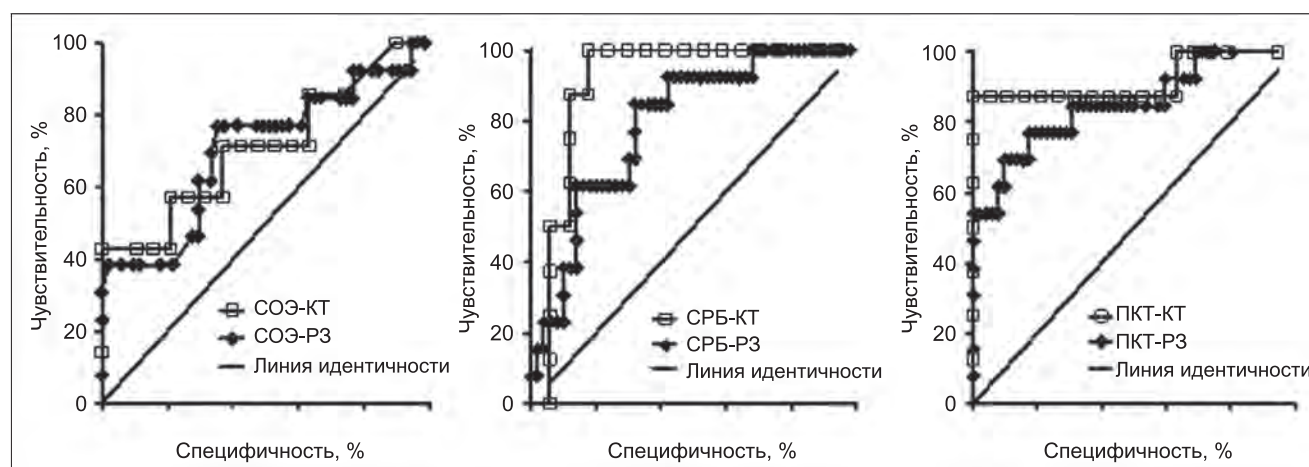


Рис. 3. Кривые АUC, характеризующие зависимость между чувствительностью и специфичностью в зависимости от пороговых значений СОЭ, СРБ и ПКТ для больных РЗ и КТ-больных.

что значения ПКТ выше у мужчин и положительно коррелируют с возрастом у пациентов с СКВ [13] и с васкулитами крупных сосудов [19].

Уровни ПКТ и СРБ в группах больных КТ с септическими осложнениями не различаются, что указывает на то, что в случае развития септического процесса на продукцию ПКТ не влияют фоновые аутоиммунные РЗ. Мы обнаружили высокую достоверную положительную корреляцию СОЭ и СРБ у больных в группе РЗ, которая утрачивалась при наличии инфекционных осложнений. В то же время при возникновении инфекции значения СРБ начинали коррелировать со значениями ПКТ. Это можно объяснить патофизиологическими механизмами, лежащими в основе измеряемых показателей. Исследование СОЭ представляет собой косвенный тест, результаты которого зависят от множества характеристик эритроцитов и плазмы [4]. При аутоиммунном воспалении основным фактором, определяющим увеличение СОЭ, является фибриноген. Синтез фибриногена и СРБ клетками печени увеличивается в ходе острофазового ответа. В случае септического состояния увеличение содержания  $\gamma$ -глобулинов, гипоальбуминемия, гипофибриногенемия, анемия и анизоцитоз нарушают ас-

социацию СОЭ и СРБ. В то же время провоспалительные цитокины являются одновременно стимулом синтеза СРБ и ПКТ [10].

В нашей группе больных с системными васкулитами значения ПКТ оказались выше, чем в других группах пациентов с ревматической патологией. Высокие значения ПКТ вне инфекционных осложнений описываются в литературе при антителоассоциированных васкулитах [7, 11, 21], синдроме Гудпасчера [14], болезни Kawasaki [16], болезни Стилла [22]. Ряд авторов рекомендуют увеличить пороговые значения ПКТ для диагностики инфекций при антителоассоциированных васкулитах до 1 нг/мл [21] или даже 1,2 нг/мл [11]. В то же время при гигантоклеточном васкулите и ревматической полимиалгии значения ПКТ сопоставимы с нормальными уровнями, несмотря на выраженное увеличение СОЭ и СРБ [11, 19]. Несмотря на то, что определенные нами значения при системных васкулитах ниже тех, которые приводятся в литературе, интерпретация повышенных значений ПКТ у больных с СВ требует особой внимательности.

По источникам литературы при СКВ в отсутствие обострений уровни ПКТ обычно низкие и в среднем составляют 0,08 нг/мл [18]. Даже при тяжелых обострениях значения

ПКТ не превышают 0,5 нг/мл [13, 16, 21–23], что полностью соответствует нашим данным.

Несмотря на распространенность РА и высокую частоту сопутствующих инфекционных осложнений, данных литературы о практике использования ПКТ при этом заболевании крайне мало. В исследовании К. Тамаки и соавт. (2008) диагноз РА присутствовал у 7 пациентов группы с инфекционными осложнениями, только у 2 были обнаружены диагностические уровни ПКТ. В нашем исследовании из 13 пациентов с РЗ, осложненных инфекцией, 9 имели РА. Из них у 4 значения ПКТ были ниже 0,5 нг/мл. В совокупности с данными литературы наши результаты могут указывать на низкую чувствительность ПКТ для диагностики инфекционных процессов у больных РА [8].

Для анализа сравнительных возможностей клинико-диагностического использования биомаркеров воспаления мы провели ROC-анализ и определили ФР при разных пороговых значениях измеряемых показателей. При ФР в диапазоне от 2 до 5 диагностическая ценность теста низка, в диапазоне от 6 до 10 ценность умеренна, а при ФР более 10 тест крайне полезен для лабораторной диагностики.

Сравнение площади под кривой показало, что во всех группах уровень ПКТ является наилучшим диагностическим тестом, а СОЭ – наихудшим. Площадь под кривой при обследовании больных РЗ уступала таковой при обследовании пациентов с КТ-заболеваниями, что указывает на снижение диагностической ценности воспалительных показателей на фоне ревматической патологии.

Как показал ROC-анализ (см. табл. 2) у больных КТ-профиля при пороговых уровнях СРБ более 35 мг/л чувствительность диагностики сепсиса составляет 87,5% при специфичности 90% и ФР = 8,7. Это обуславливает высокое значение СРБ для выявления инфекций у общетерапевтических пациентов без сопутствующей ревматологической патологии, учитывая достаточно низкую стоимость данного теста.

Значения СРБ оказались достоверно выше у ревматологических больных по сравнению с КТ-больными без инфекционных осложнений. Разумно предполагать, что пороговые уровни СРБ для диагностики инфекций должны быть выше у больных РЗ. Однако ROC-анализ показывает, что СРБ представляется крайне плохим лабораторным маркером инфекционного процесса у ревматических больных, так, даже в концентрации 95 мг/л ФР составляет всего 3, что не позволяет рекомендовать широкое использование такого тестирования.

При пороговом значении ПКТ для септических состояний более 0,5 нг/мл (рекомендации производителя тест-системы) в группе ревматической патологии чувствительность составила 58%, а специфичность – 94%. При этом ФР составляет 14, что указывает на высокую ценность применения этого показателя в практической работе. Установленная нами чувствительность значительно уступает опубликованным уровням для общетерапевтической практики, обычно превышающим 90% [25], однако согласуется с данными литературы, касающимися ревматических заболеваний (чувствительность 53% при специфичности 97%) [23].

В нашей группе, мы обнаружили что высокие клинико-лабораторные показатели достигаются как для ревматоло-

гических, так и для кардиотерапевтических пациентов при пороговых значениях 0,29 и 0,23 нг/мл соответственно (см. табл. 3). Таким образом, ПКТ представляет собой незаменимый тест для выявления септических осложнений у пациентов с ревматическими заболеваниями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г., Полянская М.В. // Научно-практическая ревматол. – 2006. – № 3. – С. 62–66.
2. Лалин С.В., Толоян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. – СПб.: "Человек", 2010.
3. Лобань Н.В., Федотова Н.Ю., Лысенко А.С. // Вопр. диагн. в педиатр. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 37–40.
4. Медведев В.В., Волчек Ю.З. Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врачей. – СПб.: Гиппократ, 2006.
5. Ромашева М. Л., Прошин Д.Г. // Общая реаниматол. – 2007. – Т. 3, № 4. – С. 34–36.
6. Becker K.L., Nylen E.S., White J.C. et al. // Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89, N 4. – P. 1512–1525.
7. Brunkhorst R., Eberhardt O.K., Haubitz M., Brunkhorst F.M. // Intensive Care Med. – 2000. – Vol. 26 (suppl. 2). – P. S199–201.
8. Buhaescu I., Yood R.A., Izzedine H. // Semin. Arthr. Rheum. – 2010. – Vol. 40, N 2. – P. 176–183.
9. Christ-Crain M., Opal S.M. // Crit Care. – 2010. – Vol. 14, N 1. – P. 203.
10. Dahaba A.A., Metzler H. // Minerva Anesthesiol. – 2009. – Vol. 75, N 7–8. – P. 447–452.
11. Delevaux I., Andre M., Colombier M. et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62, N 4. – P. 337–340.
12. Eberhard O.K., Haubitz M., Brunkhorst F.M. et al. // Arthr. Rheum. – 1997. – Vol. 40, N 7. – P. 1250–1256.
13. Lanoix J.P., Bourgeois A.M., Schmidt J. et al. // Lupus. – 2011. – Vol. 20, N 2. – P. 125–130.
14. Morath C., Sis J., Haensch G.M. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2007. – Vol. 22, N 9. – P. 2701–2704.
15. Muller F., Christ-Crain M., Nylen E.S. et al. // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 39, N 12. – P. 1867–1868.
16. Okada Y., Minakami H., Tomomasa T. et al. // J. Infect. – 2004. – Vol. 48, N 2. – P. 199–205.
17. Pavlidis T.E., Pavlidis E.T., Sakantamis A.K. // Hepatobil. Pancreat. Dis Int. – 2010. – Vol. 9, N 5. – P. 482–486.
18. Quintana G., Medina Y.F., Rojas C. et al. // J. Clin. Rheumatol. – 2008. – Vol. 14, N 3. – P. 138–142.
19. Schmidt J., Duhaut P., Bourgeois A.M. et al. // Rheumatology (Oxford). – 2009. – Vol. 48, N 2. – P. 158–159.
20. Schuetz P., Chiappa V., Briel M., Greenwald J.L. // Arch. Intern. Med. – 2011. – Vol. 171, N 15. – P. 1322–1331.
21. Schwenger V., Sis J., Breitbart A., Andrassy K. // Infection. – 1998. – Vol. 26, N 5. – P. 274–276.
22. Scire C.A., Cavagna L., Perotti C. et al. // Clin. Exp. Rheumatol. – 2006. – Vol. 24, N 2. – P. 123–128.
23. Tamaki K., Kogata Y., Sugiyama D. et al. // J. Rheumatol. – 2008. – Vol. 35, N 1. – P. 114–119.
24. Tavares E., Minano F.J. // Clin. Sci. (London). – 2010. – Vol. 119, N 12. – P. 519–534.
25. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P. et al. // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34, N 7. – P. 1996–2003.

Поступила 16.03.12