

Роль биомаркеров в диагностике бактериальных инфекций при ревматических заболеваниях

Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В.

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

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

Контакты:

Борис Сергеевич
Белов;
belovbor@yandex.ru

Contact:

Boris Belov;
belovbor@yandex.ru

Поступила 20.03.19

В современной ревматологии проблема дифференциальной диагностики бактериальной инфекции и активного ревматического процесса по-прежнему сохраняет свою актуальность. При этом весьма важен вопрос поиска биомаркера – «золотого стандарта» диагностики инфекции у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) в целях быстрого определения тактики лечения. В настоящем обзоре проанализированы диагностическая значимость и возможность применения некоторых лабораторных маркеров бактериальных инфекций в современной ревматологии. Подчеркивается важность мультимаркерного подхода, позволяющего увеличить значимость отдельных параметров в диагностике инфекций при РЗ.

Ключевые слова: ревматические заболевания; инфекции; биологические маркеры; прокальцитонин; пресепсин; С-реактивный белок.

Для ссылки: Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Роль биомаркеров в диагностике бактериальных инфекций при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):333–338.

ROLE OF BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF BACTERIAL INFECTIONS IN RHEUMATIC DISEASES

Belov B.S., Tarasova G.M., Muravyeva N.V.

In modern rheumatology, the problem of differential diagnosis of bacterial infection and active rheumatic process still retains its relevance. At the same time, it is very important to search for a biomarker - the gold standard for the diagnosis of an infection in patients with rheumatic diseases (RDs) in order to rapidly determine a treatment policy. This review analyzes the diagnostic significance and possibility of using some laboratory markers for bacterial infections in modern rheumatology. It emphasizes the importance of a multimarker approach that allows increasing the significance of individual parameters in the diagnosis of infections in RD.

Keywords: rheumatic diseases; infections; biological markers; procalcitonin; presepsin; C-reactive protein.

For reference: Belov BS, Tarasova GM, Muravyeva NV. Role of biomarkers in the diagnosis of bacterial infections in rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):333–338 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-333-338

Ведение больных с системными воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ), протекающими с выраженным лихорадочным синдромом и высокими показателями лабораторной активности, является серьезной проблемой для ревматологов и врачей других специальностей. При этом очень важно не пропустить сопутствующий инфекционный процесс, что имеет принципиальное значение для адекватного лечения и прогноза. Дифференциальная диагностика обострений РЗ и инфекционных осложнений (особенно частых при проведении активной иммуносупрессивной терапии) нередко крайне сложна. Это обусловлено сходством клинической картины (лихорадка, инфильтраты в легких, изменения в моче, которые могут встречаться как при обострении РЗ, так и при системной инфекции), неспецифичностью широко используемых лабораторных показателей (СОЭ, уровень С-реактивного белка – СРБ, которые могут повышаться в обоих случаях) и инструментальных методов. Бактериологическое подтверждение инфекции также обладает недостаточной чувствительностью, а кроме того, требует длительного времени. При этом

крайне важно, что тактика ведения больных будет различной. Так, при инфекции необходимо назначать антибиотики и по мере возможности ослаблять иммуносупрессию. При обострении РЗ нередко показано усиление иммуносупрессивной терапии с применением глюкокортикоидов (ГК), цитостатиков, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

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. При этом искомый показатель должен максимально соответствовать свойствам «идеального» биомаркера, наиболее важными из которых являются специфичность, воспроизводимость и быстрота получения результата, стабильность *in vitro*, а также приемлемая стоимость [1].

Цель настоящего обзора – оценка диагностической значимости и целесообразности применения некоторых лабораторных маркеров бактериальных инфекций в современной ревматологии.

Прокальцитониновый тест

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 три 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 0,05–0,1 нг/мл (см. таблицу). При наличии инфекционного процесса в кровоток попадает нерасщепленная молекула ПК. Уровень ПК возрастает в крови уже через 2–4 ч от возникновения инфекции, достигает пиковых значений через 6–24 ч и быстро снижается с ее разрешением. При этом прокальцитониновый тест (ПКТ) высоко специфичен по отношению к бактериальным инфекциям. К достоинствам 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 ряде работ показана значимость ПКТ в дифференциальной диагностике септических (СА) и асептических артритов. S. Paosong и соавт. [3] в проспективное перекрестное исследование включили 78 больных с острым артритом. Уровень ПК при СА значимо превышал таковой у больных с асептическим артритом ($1,48 \pm 2,30$ и $0,44 \pm 0,92$ нг/мл соответственно; $p=0,032$). При пороговом значении 0,5 нг/мл чувствительность ПКТ для диагностики СА составила 59,3%, специфичность — 86%. По данным ROC-анализа эффективность ПКТ при СА расценена как «хорошая», т. е. площадь под ROC-кривой (area under curve — AUC) составила 0,78. Сочетание ПКТ с другими маркерами (количество лейкоцитов, уровень СРБ) не вело к значимому повышению чувствительности и специфичности [3].

В метаанализе, включавшем 7 исследований, показано, что для диагностики СА или остеомиелита суммарная чувствительность ПКТ составила 67%, специфичность — 90%. Уровень ПК >0,5 нг/мл считается признаком бактериальной инфекции костей и суставов. Содержание ПК <0,3 нг/мл позволяет исключить наличие инфекции [4].

Оценка значимости ПКТ при микрокристаллических артритах представляется в определенной степени противоречивой. Так, уровень ПК при остром подагрическом артрите был значимо ниже, чем у больных с бактериальной инфекцией ($0,096 \pm 0,105$ и $4,94 \pm 13,8$ нг/мл соответственно; $p=0,001$). При этом значения СОЭ и СРБ существенно не различались. При пороговой концентрации 0,095 нг/мл чувствительность и специфичность ПКТ были максимальными (81 и 80,6% соответственно) [5]. С другой стороны, в исследовании J. Zhang и соавт. [6] показаны низкие чувствительность и специфичность ПКТ в диагностике бактериальной инфекции у лихорадящих пациентов с хроническим подагрическим артритом (22,2 и 61,5% соответственно). AUC для ПКТ, СОЭ, СРБ, количества лейкоцитов и нейтрофильного сдвига составила 0,526; 0,530; 0,635; 0,577 и 0,712 соответственно. Авторы делают вывод о низкой дифференциально-диагностической значимости ПКТ у этих больных.

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями ПКТ как маркер бактериальной инфекции обладал более высокой суммарной специфичностью по сравнению с СРБ (0,90 и 0,56 соответственно), но меньшей суммарной чув-

ствительностью (0,75 и 0,77 соответственно). Отмечается высокая позитивная прогностическая значимость ПКТ — 7,28, что позволяет рассматривать данный метод как один из важнейших в комплексной диагностике инфекционных осложнений. Однако низкая отрицательная прогностическая значимость (0,28) не позволяет рассматривать ПКТ в качестве единственного метода для исключения инфекции у этих больных [7].

Значимость ПКТ при РЗ также изучалась российскими исследователями. По данным С.В. Лапина и соавт. [8], при пороговом значении ПК >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. В ходе ретроспективного исследования, выполненного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, показано, что у пациентов с генерализованной инфекцией уровень ПК в 77% случаев превышал 2,0 нг/мл, в 46,2% случаев — 10,0 нг/мл. Медиана уровня ПК в группе с генерализованной инфекцией составила 3,6 нг/мл. В случае локальной инфекции значения и составила 0,49 нг/мл, при локальной инфекции легкого течения содержание ПК достоверно не отличалось от такового в группе без инфекции (медиана составила 0,13 и 0,09 нг/мл соответственно; $p>0,05$). По данным ROC-анализа, эффективность ПКТ при выявлении системной инфекции была «отличной» (0,95), локальной — «хорошей» (0,7), при дифференциации системной инфекции от локальной — «очень хорошей» (0,87) [9].

Прокальцитониновый тест при отдельных ревматических заболеваниях.

Для системной красной волчанки (СКВ) имеются различные данные, нередко противоречащие друг другу. Так, W.-L. Ho и соавт. [10] и K.C. Shin и соавт. [11] отметили значимое увеличение уровня ПКТ у пациентов с СКВ только в присутствии бактериальной инфекции. В первом исследовании отмечалось статистически значимое повышение уровня ПК у 19 пациентов с лихорадкой и бактериальной инфекцией (медиана — 7,11 нг/мл), тогда как среди 30 пациентов с фебрильной лихорадкой в отсутствие ин-

Рекомендации по клинической интерпретации результатов определения уровня ПК в сыворотке крови [2]

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

фекции данный показатель составил 0,06 нг/мл. При этом уровень СРБ в этих группах значимо не различался, но был выше у пациентов с серозитами. В то же время на результат ПКТ наличие серозита не влияло. Во второй работе значимое повышение уровня ПК отмечали только у больных СКВ с сопутствующей бактериальной или микотической (но не вирусной) инфекцией. В метаанализе С. Liu и соавт. [12] значимое повышение уровня ПК при СКВ в сочетании с инфекцией наблюдали только среди больных – выходцев из стран Азии. В проспективном исследовании египетских авторов [13] у больных СКВ в сочетании с инфекционным процессом отмечено значимое повышение уровня СРБ ($p < 0,01$), в то время как результаты ПКТ не отличались от таковых у пациентов без инфекции. По мнению F. Ospina и соавт. [14], определения только одного биомаркера недостаточно для подтверждения или исключения инфекции у больных СКВ.

В нескольких работах отмечено повышение уровня ПК при АНЦА-ассоциированных васкулитах, протекавших с высокой активностью в отсутствие бактериальной инфекции. О. Eberhard и соавт. [15] отмечали повышение содержания ПК до 0,5–0,7 нг/мл в 3 из 35 случаев активного гранулематоза с полиангиитом, при этом корреляция активности болезни и изучаемого показателя отсутствовала. В исследовании V. Schvenger и соавт. [16], включавшем 17 больных с активным гранулематозом с полиангиитом и 39 – с неактивным процессом, медиана уровня ПК составляла 0,19 нг/мл в обеих группах. Авторы предложили повысить пороговое значение теста до 1 нг/мл для диагностики тяжелых системных инфекций при данном РЗ [16].

Показано, что уровень ПК у 80% пациентов с болезнью Стилла взрослых (БСВ) даже при отсутствии инфекции превышал пороговые показатели (среднее значение составило 19,7 нг/мл) [17]. Однако среди всех исследованных параметров ПК остается единственным диагностически значимым биомаркером в поиске инфекции у больных БСВ, но с более высоким, по сравнению с другими РЗ, пороговым значением – 1,4 нг/мл [18].

Таким образом, до сих пор остается дискуссионным вопрос о пороговом значении ПКТ, при котором этот тест обладал бы оптимальными показателями чувствительности и специфичности с дифференцированным подходом для каждого РЗ.

Пресепсин

Пресепсин (ПСП) представляет собой белок (молекулярная масса 13 кДа), являющийся N-концевым фрагментом рецептора макрофагов CD14. CD14 – это белок, существующий в двух формах: 1) связанной с мембраной (mCD14) и присутствующей на поверхности макрофагов, моноцитов и гранулоцитов; 2) растворимой (pCD14), циркулирующей в кровотоке. mCD14 – рецептор, ответственный за трансдукцию эндотоксинового сигнала внутрь клетки. Выход mCD14 в кровоток и образование pCD14 связаны с инфекцией и с некоторыми другими патологическими состояниями. При активации бактериального фагоцитоза pCD14 и mCD14 расщепляются лизосомальными протеиназами с образованием фрагмента, исходно названного sCD14-subtype (sCD14-ST), а потом переименованного в ПСП. Показано, что содержание ПСП повышается при грамположительных, грамотрицательных и грибковых, но практически не повышается при вирусных инфекциях

[19]. При сепсисе оно значительно выше, чем у больных с системным воспалением или здоровых лиц.

Несомненный интерес представляют данные по оценке значимости ПСП при РЗ. В исследование S. Tsuji и соавт. [20] были включены 103 больных ревматоидным артритом (РА), в том числе 48 – с сопутствующей верифицированной бактериальной инфекцией, и 34 здоровых лица (контрольная группа). У больных РА с инфекцией среднее значение ПСП составило 1514 ± 3475 пг/мл и было значимо выше, чем при РА без инфекции (268 ± 397 пг/мл) и в контроле (136 ± 60 пг/мл; $p < 0,001$ в обоих случаях). В группе больных РА с инфекцией наблюдали значимую корреляцию ПСП с уровнем СРБ ($p < 0,05$), а также существенное снижение содержания ПСП в результате антибактериальной терапии ($p < 0,001$). Показатели ПСП не имели значимых ассоциаций с сопутствующей терапией низкими дозами ГК или метотрексатом, а также с определенным микроорганизмом – инфектогеном, но были более высокими при сепсисе по сравнению с локальной инфекцией. При ROC-анализе с пороговым значением 278 пг/мл показатель AUC составил 0,82, чувствительность – 79,2%, специфичность – 80,6%.

Е. Огуо и соавт. [21] изучали возможность применения ПСП в качестве биомаркера бактериальной инфекции у больных РА, получавших тоцилизумаб (ТЦЗ). В группе пациентов, у которых терапия ТЦЗ осложнилась инфекцией, содержание ПСП более чем в 3 раза превышало таковое у больных без инфекции ($p < 0,001$). При этом уровни СРБ и ПК оставались нормальными в обеих группах. Отмечена четкая положительная динамика концентрации ПСП в группе больных РА с инфекцией после курса антибактериальной терапии ($p = 0,016$). ПСП в меньшей степени был подвержен влиянию ТЦЗ, чем ПК и СРБ. Авторы полагают, что ПСП можно применять в качестве маркера бактериальной инфекции у больных РА, получающих ТЦЗ.

С целью оценки ПСП и ПК в качестве маркеров бактериальной инфекции К. Tsuimoto и соавт. [22] обследовали 4 группы испытуемых: 1) РА с бактериальной инфекцией ($n = 26$); 2) РА без инфекции с уровнем СРБ $> 0,3$ мг/дл ($n = 45$); 3) РА без инфекции с уровнем СРБ $< 0,3$ мг/дл ($n = 55$); 4) 25 здоровых лиц – контроль. Оба показателя были максимальными в 1-й группе и значимо превышали таковые во 2-й и 3-й группах ($p < 0,0001$). У этих же больных выявлена значимая корреляция концентрации ПСП и показателей шкалы SOFA ($p = 0,033$). Между больными 2-й и 3-й групп значимых различий по изучаемым параметрам не было. Чувствительность ПСП как маркера бактериальной инфекции при пограничной концентрации 221,5 пг/мл составила 92,31%, специфичность – 77,78%, позитивная прогностическая значимость – 0,706, негативная прогностическая значимость – 0,946. Для ПК при пограничной концентрации 0,5 нг/мл упомянутые показатели составили 97,67%; 53,85%; 0,933 и 0,786 соответственно.

В то же время значимость ПСП как отдельно взятого маркера инфекции при СКВ не определена. S. Tanimura и соавт. [23] определяли ПСП у 35 больных СКВ (в том числе 13 – с инфекциями различной локализации) и 72 – с иными системными РЗ (РА, васкулиты, синдром Шегрена, системная склеродермия и др., включая 40 больных с инфекциями). Отмечено более высокое содержание ПСП при СКВ, РА и васкулитах по сравнению с другими нозологиями, однако различия были статистически не значимы. При анализе подгрупп больных

без инфекции выявлена значимо большая концентрация ПСП при СКВ по сравнению с другими системными РЗ (511 и 195 пг/мл соответственно; $p=0,0008$). Если среди больных СКВ уровень ПСП был сходным при наличии или отсутствии инфекции, то при прочих РЗ он значимо различался (436 и 202 пг/мл соответственно; $p=0,0196$). При отсутствии инфекции содержание ПСП у больных СКВ имело значимую положительную корреляцию с индексом SLEDAI-2K ($p=0,0237$), а также с числом лейкоцитов, уровнем СРБ и ПК. В то же время значимая корреляция трех последних показателей с индексом SLEDAI-2K отсутствовала.

В целом представленные результаты позволяют рассматривать ПСП в качестве перспективного маркера бактериальных инфекций у больных РА. В то же время повышение ПСП при СКВ и в ряде иных клинических ситуаций (сердечная и/или почечная недостаточность), а также отсутствие четко установленных диагностических пороговых уровней могут вызвать затруднения в правильной интерпретации полученных результатов. С целью уточнения клинического потенциала ПСП в ревматологии необходимы дальнейшие исследования.

CD64

CD64 – это мембранный гликопротеин, экспрессия которого на нейтрофилах достаточно рано повышается у пациентов с сепсисом и другими серьезными бактериальными инфекциями. По данным систематического обзора и метаанализа, чувствительность и специфичность CD64 в диагностике инфекций у взрослых больных с сепсисом составили 0,87 и 0,89 соответственно. При ROC-анализе эффективность определения CD64 в диагностике инфекций значимо превышала таковую для СРБ и ПКТ [24].

А. Echevergu и соавт. [25] исследовали возможность применения ряда маркеров (CD64, ПКТ, ПСП) у 27 больных активной СКВ, включая 12 случаев, осложненных инфекцией. Показатели СОЭ и СРБ в обеих группах были аналогичными. В то же время у больных СКВ с коморбидной инфекцией наблюдали значимое повышение уровня CD64 ($p=0,037$), ПК ($p=0,047$) и ПСП ($p=0,037$). Чувствительность каждого из перечисленных маркеров в диагностике инфекции при СКВ составила 58,3; 83,8 и 58,3, специфичность – 86,67; 60 и 86,67 соответственно. Авторами подчеркивается необходимость определения трех указанных маркеров в комплексе, что позволит более чем в 90% случаев диагностировать инфекцию, развившуюся у больных СКВ.

Комплексный подход также был применен тайваньскими исследователями. С целью проведения дифференциальной диагностики между бактериальной инфекцией у больных СКВ и обострением основного заболевания были выбраны 6 маркеров. У пациентов с СКВ и коморбидной инфекцией наблюдали значимое повышение уровня СРБ ($p=0,049$), числа лейкоцитов ($p=0,028$), индекса CD64 ($p=0,034$), а также снижение содержания С3- ($p=0,049$), С4- ($p=0,016$) компонентов комплемента и числа В-клеток ($p=0,01$). При использовании специально разработанной биологической шкалы, включавшей 6 перечисленных маркеров, частота бактериальной инфекции у пациентов с наличием ≤ 2 , 3, 4, 5 и 6 пунктов составила 0; 39,3; 59,1; 61,5 и 100% соответственно. Авторы настоятельно рекомендуют использовать комбинацию указанных маркеров в диагностике инфекций у больных СКВ [26].

sTREM1

Рецепторный белок TREM1 (triggering receptor expresses on myeloid cells 1 – триггерный рецептор 1, экспрессируемый на миелоидных клетках) является одним из иммуноглобулинов, участвующих в реализации моноцитарно-макрофагального воспалительного ответа на стимуляцию бактериальными или грибковыми агентами. При его связывании с лигандом происходит активация синтеза провоспалительных цитокинов, преимущественно фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкина 6 (ИЛ6). При этом внеклеточная фракция TREM1 высвобождается в кровоток в растворимой форме sTREM1. При воспалении неинфекционной природы данный механизм не срабатывает. Указанные свойства sTREM1 побудили к его изучению в качестве диагностического и прогностического маркера сепсиса. По данным метаанализа J. Zhang и соавт. [27], чувствительность и специфичность sTREM1 для диагностики бактериальной инфекции составляют 82 и 86% соответственно. В ходе проспективного исследования показано, что уровни sTREM-1 были значимыми у пациентов с тяжелым угрожающим жизни сепсисом [28].

Данные, касающиеся роли sTREM1 как маркера бактериальной инфекции при РЗ, противоречивы. В работе J. Kim и соавт. [29] отмечались значимые различия содержания sTREM1 у больных СКВ с инфекцией и пациентов с обострением заболевания (в среднем 109 и 48 пг/мл соответственно; $p=0,002$). С другой стороны, в исследовании Y. Molad и соавт. [30] содержание sTREM1 было повышено у больных СКВ в целом по сравнению с контролем ($p<0,0001$). В то же время значимых различий этого показателя среди больных СКВ в зависимости от наличия или отсутствия инфекции не наблюдали. Отсутствие значимых ассоциаций содержания sTREM1 с коморбидной инфекцией у больных СКВ и иными аутоиммунными заболеваниями констатируют и другие авторы [31, 32].

Таким образом, в настоящее время эффективность sTREM1 как биомаркера инфекции в ревматологии остается весьма спорной, поскольку его повышение может быть обусловлено аутоиммунным заболеванием.

Растворимый рецептор урокиназного активатора плазминогена

Растворимый рецептор урокиназного активатора плазминогена (soluble urokinase-type plasminogen activator receptor – suPAR) – растворимая форма поверхностного сигнального рецептора, экспрессированного на большинстве лейкоцитов. Повышение уровня suPAR в плазме происходит при иммунной активации в ответ на бактериальную или вирусную инфекцию, а также при других заболеваниях, включая РЗ. Показано нарастание уровня suPAR у больных с выраженным деструктивным процессом в рамках активного РА [33]. Повышенные концентрации suPAR при СКВ ассоциировались с высокой активностью болезни [34]. Имеются данные о нарастании уровня suPAR при псориазе и тяжелых формах системной склеродермии [35, 36]. В то же время при диагностике инфекций у больных идиопатическими воспалительными миопатиями сочетание повышения концентрации suPAR и СРБ имело высокие показатели чувствительности, специфичности и позитивной прогностической значимости – 97,4; 90,9 и 96% соответственно [37]. Таким обра-

зом, определения suPAR в качестве единственного параметра недостаточно для диагностики инфекции у больных РЗ, однако в сочетании с СРБ его значимость существенно повышается.

С-реактивный белок

СРБ — классический острофазовый белок плазмы крови, который рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения. Его определение полезно для оценки активности патологического процесса при РЗ и других хронических воспалительных заболеваниях, мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, включая интеркуррентные инфекции при СКВ и других заболеваниях с минимальным или отсутствующим острофазовым ответом, дифференциальной диагностики хронических воспалительных заболеваний (СКВ и РА, болезни Крона и язвенного колита). Определение базального уровня СРБ высокочувствительным методом имеет большое значение для стратификации больных РЗ по степени кардиоваскулярного риска [38].

Как показывают вышеприведенные данные, определение СРБ в качестве единственного показателя в диагностике инфекции при РЗ явно недостаточно, однако его роль существенно повышается при оценке в комплексе с другими биомаркерами.

Провоспалительные цитокины

Основные цитокины — медиаторы воспалительного ответа и воздействия инфекционных и неинфекционных факторов — это ФНО α , ИЛ1 β и ИЛ6. ФНО α и ИЛ1 β активируют эндотелиальные клетки и выступают как хемоаттрактанты для полиморфонуклеаров. Попадая в системный кровоток, они вызывают лихорадку и прочие систем-

ные симптомы воспаления. Под воздействием ИЛ6 активируется синтез белков острой фазы в печени, а также происходит стимуляция образования полиморфонуклеаров в костном мозге [39]. ИЛ6 в наибольшей степени исследован в качестве биомаркера сепсиса [40–42]. Однако, учитывая неспецифичность и повышение концентрации при системных аутоиммунных заболеваниях, ИЛ6, как и другие указанные цитокины, определяемые в отдельности, не дает возможности дифференцировать инфекцию от воспаления в рамках РЗ.

Заключение

Таким образом, в современных условиях поиск и изучение маркеров для диагностики и мониторинга инфекций по-прежнему остаются актуальными проблемами ревматологии и клинической медицины в целом. Как свидетельствуют представленные выше данные, ряд параметров не всегда отвечает предъявляемым требованиям в связи с их недостаточными чувствительностью и специфичностью. Несомненно, перспективным представляется изучение мультимаркерного подхода, который позволит усилить положительные и снизить отрицательные характеристики отдельных параметров и тем самым увеличить их ценность в диагностике инфекций при РЗ.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

- Белобородова НВ, Попов ДА. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности. Пособие для врачей. Москва; 2008. 74 с. [Beloborodova NV, Popov DA. *Test na prokal'citonin: algoritmy primeneniya i novye vozmozhnosti. Pособie dlya vrachey* [Procalcitonin test: application algorithms and new features. Manual for doctors]. Moscow; 2008. 74 p. (In Russ.)].
- Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta*. 2002;323(1-2):17-29. doi: 10.1016/S0009-8981(02)00101-8
- Paosong S, Narongroeknawin P, Pakchotanon R, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic aid in patients with acute bacterial septic arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(3):352-9. doi: 10.1111/1756-185X.12496
- Shen CJ, Wu MS, Lin KH, et al. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(6):807-14. doi: 10.1007/s10096-012-1812-6
- Choi ST, Song JS. 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
- Zhang J, Zhao C, Wu T, et al. Procalcitonin may not be a differential diagnostic marker for bacterial infection in febrile patients with chronic gouty arthritis. *J Int Med Res*. 2018;46(10):4197-206. doi: 10.1177/0300060518791093
- 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 metaanalysis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3034-42. doi: 10.1002/art.34512
- Лапин СВ, Маслянский АЛ, Лазарева НМ и др. Значение количественного определения прокальцитонина для диагностики септических осложнений у больных с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Клиническая лабораторная диагностика. 2013;(1):28-33 [Lapin SV, Maslyanskiy AL, Lazareva NM, et al. The value of quantitative analysis of procalcitonin in diagnostics of septic complications in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2013;(1):28-33 (In Russ.)].
- Тарасова ГМ, Белов Б.С., Дилбарян АГ, и др. Значение определения сывороточного прокальцитонина в дифференциальной диагностике инфекций и ревматических заболеваний. Медицинский совет. 2018;18:86-91 [Tarasova GM, Belov BS, Dilbaryan AG, et al. The value of determining serum procalcitonin in the differential diagnosis of infections and rheumatic diseases. *Medicinskiy Sovet*. 2018;18:86-91 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2018-18-86-91
- 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 KC, Lee YJ, Kang SW, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(10):988-9. doi: 10.1136/ard.60.10.988

12. Liu LN, Wang P, Guan SY, et al. Comparison of plasma/serum levels of procalcitonin between infection and febrile disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2017;37(12):1991-8. doi: 10.1007/s00296-017-3827-x
13. El-Serougy E, Zayed HS, Ibrahim NM, Maged LA. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of infection in systemic lupus erythematosus: the controversy continues. *Lupus.* 2018 Jan 1;961203318777101. doi: 10.1177/096120331877710
14. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2017;56(Suppl 1):i46-i54. doi: 10.1093/rheumatology/kew340
15. 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;40(7):1250-6. doi: 10.1002/1529-0131(199707)40:7<1250::AID-ART9>3.0.CO;2-A
16. 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. doi: 10.1007/BF02962246
17. Scire CA, Cavagna L, Perotti C, et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(2):123-8.
18. 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;68(6):1074-5. doi: 10.1136/ard.2008.098335
19. Вельков ВВ. Пресеписин – эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторинга системных инфекций. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2016;1(64):4-21 [Vel'kov VV. Presepsin is an effective biological marker for diagnosing sepsis and monitoring systemic infections. *Zdorov'e. Medicinskaya ekologiya. Nauka.* 2016;1(64):4-21 (In Russ.)].
20. Tsuji S, Kitatoube A, Kikuchi-Taura A, et al. Elevated soluble CD14-subtype (PRESEPSIN; P-SEP) levels in rheumatoid arthritis (RA) patients with bacterial infection. *Mod Rheumatol.* 2017;27(4):718-20. doi: 10.1080/14397595.2016.1246119
21. Oguro E, Tsuji S, Kuzuya K, et al. Serum presepsin as a novel biomarker for bacterial infection in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(Suppl 2):296. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.3914
22. 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.* 2018;21(7):1406-13. doi: 10.1111/1756-185X.12899
23. Tanimura S, Fujieda Y, Kono M, et al. Clinical significance of plasma presepsin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatol.* 2018;28(5):865-71. doi: 10.1080/14397595.2017
24. Yeh CF, Wu CC, Liu SH, Chen KF. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2019 Jan 8;9(1):5. doi: 10.1186/s13613-018-0479-2
25. Echeverri A, Naranjo-Escobar J, Posso-Osorio I, et al. Neutrophil CD64 expression, procalcitonin and presepsin are useful to differentiate infections from flares in SLE patients with SIRS. *Lupus.* 2018;27(7):1130-9. doi: 10.1177/0961203318763740
26. Feng M, Zhang SL, Liang ZJ, et al. Peripheral neutrophil CD64 index combined with complement, CRP, WBC count and B cells improves the ability of diagnosing bacterial infection in SLE. *Lupus.* 2019 Feb 2;961203319827646. doi: 10.1177/0961203319827646
27. Zhang J, She D, Feng D, et al. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:53. doi: 10.1186/1471-2334-11-53
28. Wu Y, Wang F, Fan X, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16(6):R229. doi: 10.1186/cc11884
29. Kim J, Koh JK, Lee EY, et al. Serum levels of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) and pentraxin 3 (PTX3) as markers of infection in febrile patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Sep-Oct;27(5):773-8.
30. Molad Y, Pokroy-Shapira E, Kaptzan T, et al. Serum soluble triggering receptor on myeloid cells-1 (sTREM-1) is elevated in systemic lupus erythematosus but does not distinguish between lupus alone and concurrent infection. *Inflammation.* 2013;36(6):1519-24. doi: 10.1007/s10753-013-9694-z
31. Ajmani S, Singh H, Chaturvedi S, et al. Utility of neutrophil CD64 and serum TREM-1 in distinguishing bacterial infection from disease flare in SLE and ANCA-associated vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2018 Nov 16. doi: 10.1007/s10067-018-4334-5
32. 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;11(4):e0153938. doi: 10.1371/journal.pone.0153938
33. Pliyev BK, Menshikov MY. Release of the soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) by activated neutrophils in rheumatoid arthritis. *Inflammation.* 2010;33(1):1-9. doi: 10.1007/s10753-009-9152-0
34. Zaitoon YA, Shehab AA, Mohamed NA. Plasma Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Levels in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Egypt J Immunol.* 2018 Jan;25(1):35-43.
35. Kurtipek GS, Kesli R, Tuncel Akyürek F, et al. Plasma-soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels in psoriasis patients and correlation with disease severity. *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat.* 2015;24(4):73-5. doi: 10.15570/actaapa.2015.19
36. Legany N, Toldi G, Distler JH, et al. Increased plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in systemic sclerosis: possible association with microvascular abnormalities and extent of fibrosis. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Oct;53(11):1799-805. doi: 10.1515/cclm-2015-0079
37. Xiao Y, Luo H, Zhou B, et al. Comparison of soluble urokinase plasminogen activator receptor, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1, procalcitonin and C-reactive protein in distinguishing concurrent bacterial infection from idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatol Int.* 2017 Apr;37(4):585-92. doi: 10.1007/s00296-016-3609-x
38. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Москва; 2012. 63 с. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. *Sovremennyye standarty laboratornoy diagnostiki revmaticheskikh zabolevaniy* [Modern standards for laboratory diagnosis of rheumatic diseases]. Moscow; 2012. 63 p. (In Russ.)].
39. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(7):399-409. doi: 10.1038/nrrheum.2017.83
40. Holub M, Dzapova O, Ruzkova M, et al. Selected Biomarkers Correlate with the Origin and Severity of Sepsis. *Mediators Inflamm.* 2018 Mar 27;2018:7028267. doi: 10.1155/2018/7028267
41. Zhang Y, Khalid S, Jiang L. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit. *J Int Med Res.* 2019;47(1):44-58. doi: 10.1177/0300060518793791
42. Iwase S, Nakada TA, Hattori N, et al. Interleukin-6 as a diagnostic marker for infection in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2019;37(2):260-5. doi: 10.1016/j.ajem.2018.05.040