

Роль прокальцитонинового теста в диагностике инфекций при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

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

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:
Наталья Валерьевна Муравьева;
n-muravjeva@mail.ru

Contact:
Natalia Muravyeva;
n-muravjeva@mail.ru

Поступила 10.09.19

Цель исследования — оценить роль прокальцитонинового теста в диагностике инфекций при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ).

Материал и методы. В исследование включено 325 больных различными ИВРЗ: 216 женщин, 109 мужчин в возрасте от 2 до 82 лет. Концентрацию прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови определяли количественным электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas E 411 (Roche, Швейцария).

Результаты и обсуждение. Инфекционный процесс выявлен у 145 (44,6%) больных: генерализованный — у 11, локальный — у 134. В 61 случае локальные инфекции расценивались как тяжелые, в 73 — как легкие. У пациентов с генерализованной инфекцией медиана (Me) уровня ПКТ составила 3,6 [0,88; 11,3] нг/мл. У 73% больных этой группы значения ПКТ превысили 2 нг/мл, у 27% — 10 нг/мл. При тяжелой локальной инфекции медиана содержания ПКТ составила 0,33 [0,23; 0,88] нг/мл, при легкой — 0,12 [0,05; 0,16] нг/мл. У больных без инфекции (n=180) она составила 0,11 [0,05; 0,17] нг/мл, при этом более высокие значения уровня ПКТ выявлены при болезни Стилла взрослых — 0,39 [0,14; 0,51] нг/мл, системной форме ювенильного артрита — 0,17 [0,11; 0,56] нг/мл и системной красной волчанке — 0,11 [0,06; 0,15] нг/мл. При генерализованной инфекции уровень ПКТ был значительно выше, чем у пациентов без инфекции ($p<0,0001$), а также с легкой ($p<0,0001$) и тяжелой ($p<0,0001$) локальной инфекцией. У больных с тяжелой локальной инфекцией уровень ПКТ был выше по сравнению с пациентами без инфекции ($p<0,001$) и с легкой локальной инфекцией ($p=0,004$). Достоверных различий ПКТ в группах больных с легкой локальной инфекцией и без инфекции не выявлено. По данным ROC-анализа, диагностическая значимость определения ПКТ при генерализованной инфекции отличная, при тяжелой локальной инфекции — очень хорошая, при дифференциации генерализованной инфекции от локальной — очень хорошая.

Заключение. Определение ПКТ, несомненно, способствует диагностике генерализованных и тяжелых локальных инфекций у больных ИВРЗ. Однако при интерпретации значений ПКТ следует учитывать совокупность данных: конкретную ревматическую нозологию, результаты клинико-лабораторного и инструментального обследований. Перспективным направлением в диагностике инфекций при ИВРЗ можно считать мультимаркерный подход.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; инфекции; прокальцитонин тест. **Для ссылки:** Муравьева НВ, Белов БС, Тарасова ГМ. Роль прокальцитонинового теста в диагностике инфекций при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):642-646.

THE ROLE OF THE PROCALCITONIN TEST IN THE DIAGNOSIS OF INFECTIONS IN IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES Muravyeva N.V., Belov B.S., Tarasova G.M.

Objective: to evaluate the role of the procalcitonin (PC) test in the diagnosis of infections in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRDs).

Subjects and methods. The investigation enrolled 325 patients (216 women, 109 men) aged 2 to 82 years with different IIRDs. The serum PC concentration was determined by the quantitative electrochemiluminescence method using a Cobas E 411 analyzer (Roche, Switzerland).

Results and discussion. The infectious process was detected in 145 (44.6%) patients: generalized and local infections in 11 and 134 cases, respectively. Local infections were regarded as severe and mild in 61 and 73 cases, respectively. In patients with generalized infection, the median (Me) PC level was 3.6 [0.88; 11.3] ng/ml. In this group, the PC values exceeded 2 and 10 ng/ml in 73% and 27%, respectively. In severe local infection, the Me PC level was 0.33 [0.23; 0.88] ng/ml, in mild infection — 0.12 [0.05; 0.16] ng/ml. In 180 patients without infection, it was 0.11 [0.05; 0.17] ng/ml, whereas higher PC levels were found in adult onset Still's disease (0.39 [0.14; 0.51] ng/ml), systemic juvenile arthritis (0.17 [0.11; 0.56] ng/ml) and systemic lupus erythematosus (0.11 [0.06; 0.15] ng/ml). The level of PC was significantly higher in the patients with generalized infection than that in those without infection ($p<0.0001$), as well as in those with mild ($p<0.0001$) and severe ($p<0.0001$) local infection. The PC level was higher in patients with severe local infection than in those without infection ($p<0.001$) and in those with mild local infection ($p=0.004$). There were no significant differences in PC levels in the patients with mild local infection and in those without infection. The ROC analysis showed that the diagnostic significance of PC determination was excellent in generalized infection, very good in severe local infection, and very good when differentiating generalized from local infection.

Conclusion. Measuring PC is sure to contribute to the diagnosis of generalized and severe local infections in patients with IIRDs. However, when interpreting the PC values, it is necessary to take into account the pooled data: a specific rheumatic nosological entity and clinical, laboratory, and instrumental findings. The multimarker approach can be considered as a promising way to diagnose infections in IIRDs.

Keywords: immune-mediated inflammatory rheumatic diseases; infections; procalcitonin test.

For reference: Muravyeva NV, Belov BS, Tarasova GM. The role of the procalcitonin test in the diagnosis of infections in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(6):642-646 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-642-646

Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) нередко осложняются инфекционным процессом, что может быть обусловлено как самой болезнью, так и иммуносупрессивной терапией [1, 2]. При этом существует опасность несвоевременного распознавания сопутствующей инфекции, поскольку клиническая картина и традиционные лабораторные тесты часто оказываются малоинформативными у больных активным ИВРЗ, а отрицательные результаты бактериологического исследования не исключают наличие инфекции [3]. Следствием этого может стать ошибка в выборе тактики ведения больных и, соответственно, ухудшение прогноза, так как при обострении ИВРЗ показано усиление иммуносупрессивной терапии, а в случае присоединения инфекции — отмена иммуносупрессивных препаратов и назначение антибактериальных средств. В современной клинической практике для диагностики сепсиса, тяжелых бактериальных инфекций, дифференциальной диагностики лихорадки неясного генеза, оценки эффективности лечения и прогноза при тяжелых инфекциях широко используют прокальцитонинотест [4, 5]. При этом работы, посвященные его применению в ревматологии, в достаточной степени противоречивы [6].

Цель настоящего исследования — оценить роль прокальцитонинотестов в диагностике инфекций при ИВРЗ.

Материал и методы

В ходе ретроспективного исследования изучены истории болезни и амбулаторные карты 350 больных, находившихся под наблюдением в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. У 325 больных (216 женщин, 109 мужчин в возрасте от 2 до 82 лет, средний возраст — $38,7 \pm 20,9$ года) диагностированы различные ИВРЗ: у 73 — системная красная волчанка (СКВ), у 67 — ревматоидный артрит (РА), у 53 — ювенильный артрит (ЮА), у 31 — системный васкулит (СВ), у 21 — системная склеродермия (ССД), у 18 — анкилозирующий спондилит (АС), у 13 — болезнь Стилла взрослых (БСВ), у 49 — другие ИВРЗ. У 25 больных ИВРЗ были исключены.

Концентрацию прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови определяли количественным электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas E 411 (Roche, Швейцария). За верхнюю границу нормы принимали концентрацию, равную 0,05 нг/мл. Полученные данные сопоставляли с таковыми в рекомендациях по клинической интерпретации результатов определения уровня ПКТ в сыворотке крови: 0,1–0,25 нг/мл — вероятность бактериальной инфекции очень мала; 0,25–0,5 нг/мл — возможна локальная бактериальная инфекция; 0,5–2,0 нг/мл — высокая вероятность бактериальной инфекции, возможна системная бактериальная инфекция; 2,0–10,0 нг/мл — высокая вероятность системной бактериальной инфекции, возможен тяжелый сепсис; >10,0 нг/мл — высокая вероятность тяжелого сепсиса [7].

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали значимыми при $p < 0,05$. С целью определения диагностической значимости прокальцитонинотеста выполнялась оценка его чувствительности и специфичности, а также построение характеристических ROC-кривых с анализом площади под ними (AUC). При величине AUC 0,9–1,0 значи-

мость теста оценивалась как отличная, 0,8–0,9 — очень хорошая, 0,7–0,8 — хорошая, 0,6–0,7 — средняя, 0,5–0,6 — плохая.

Результаты

Инфекционный процесс был выявлен у 145 (44,6%) больных ИВРЗ, у 11 (7,6%) из них диагностирована генерализованная инфекция, у 134 (92,4%) — локальная. В зависимости от выраженности интоксикационного синдрома локальные инфекции были разделены на тяжелые ($n=61$) и легкие ($n=73$). Наиболее частыми локализациями инфекционного процесса были нижние дыхательные пути ($n=42$), кожа, мягкие ткани и слизистые оболочки ($n=33$), мочевыделительная система ($n=23$; табл. 1).

Группа больных с генерализованной инфекцией включала 11 человек. У 5 из них инфекционный процесс развивался на фоне СКВ, у остальных — на фоне РА, СВ, болезни Шегрена (БШ), смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), остеоартрита (ОА), ЮА (по одному случаю). Медиана (Ме) уровня ПКТ составила в этой группе 3,6 [0,88; 11,3] нг/мл. У 8 (73%) из этих больных концентрация ПКТ превысила 2 нг/мл, у 3 (27%) — 10 нг/мл, что по приведенной выше градации соответствует высокой вероятности бактериальной инфекции или тяжелого сепсиса. Вместе с тем в трех случаях уровень ПКТ был низким: у двух больных с инфекционным эндокардитом (0,107 и 0,88 нг/мл) и у больной с гнойным артритом, осложнившимся сепсисом (0,15 нг/мл).

У больных с локальной инфекцией ($n=134$) Ме содержания ПКТ составила 0,16 [0,08; 0,38] нг/мл. У 96% па-

Таблица 1 Структура инфекций у больных ИВРЗ ($n=145$)

Инфекционные заболевания	Число больных
Генерализованная инфекция:	11
сепсис	9
инфекционный эндокардит	2
Локальная инфекция:	134
тяжелая	61
легкая	73
Поражение дыхательных путей и ЛОР-органов:	51
полисегментарная пневмония	18
очаговая пневмония	12
острый бронхит	5
острый фарингит	5
туберкулез легких	4
гнойный бронхит	3
гайморит	3
острый гнойный отит	1
Поражение кожи, мягких тканей и слизистых оболочек:	33
инфицированные трофические язвы, пролежни	12
герпетическая инфекция	7
абсцесс/флегмона	5
панариций/паронихии	4
кандидоз	3
гангрена пальцев	2
Инфекция мочевыводящих путей	23
Инфекционный артрит/остеомиелит	17
Поражение желудочно-кишечного тракта	5
Острые респираторные вирусные инфекции	4
Активный вирусный гепатит С	1

пациентов этой группы концентрация ПКТ не превышала 2 нг/мл, у 80% — 0,5 нг/мл.

При тяжелой локальной инфекции ($n=61$) Ме уровня ПКТ составила 0,33 [0,23; 0,88] нг/мл. У 69% пациентов этой группы он был $>0,25$ нг/мл. В 31,1% случаев содержание ПКТ находилось в интервале 0,25–0,5 нг/мл, что свидетельствует о возможном наличии локальной бактериальной инфекции. В то же время у 37,7% больных концентрация ПКТ находилась в интервале 0,5–2,0 нг/мл, что соответствует высокой вероятности бактериальной инфекции и возможному наличию системной инфекции. У 5 пациентов этой группы уровень ПКТ превышал 2 нг/мл, причем у двоих из них он был >10 нг/мл, что свидетельствует о высокой вероятности тяжелого сепсиса. Эти больные имели тяжелую инфекцию без генерализации процесса.

При легкой локальной инфекции ($n=73$) Ме уровня ПКТ составила 0,12 [0,05; 0,16] нг/мл. При этом в 46,6% случаев ПКТ находился в интервале 0,1–0,25 нг/мл, что соответствует низкой вероятности бактериальной инфекции. Только в трех случаях легкой локальной инфекции отмечено повышение концентрации ПКТ $>0,5$ нг/мл — при БСВ, системной форме ЮА и СКВ.

У больных без инфекции ($n=180$) Ме уровня ПКТ составила 0,11 [0,05; 0,17] нг/мл. У 85% пациентов он не превышал 0,25 нг/мл. При этом 45% значений этого показателя были ниже 0,1 нг/мл, что свидетельствует об отсутствии бактериальной инфекции. Вместе с тем в трех случаях уровень ПКТ был выше 2 нг/мл: у двух пациентов с системной формой ЮА (2,24 и 2,82 нг/мл) и больной РА с инфузионной реакцией на введение ритуксимаба без премедикации глюкокортикоидами (4,2 нг/мл). Следует подчеркнуть, что в группе больных без инфекции наиболее высокая концентрация ПКТ выявлена при БСВ — 0,39 [0,14; 0,51] нг/мл, системной форме ЮА — 0,17 [0,11; 0,56] нг/мл и СКВ — 0,11 [0,06; 0,15] нг/мл.

При генерализованной инфекции уровень ПКТ был значимо выше, чем у пациентов без инфекции ($p<0,0001$), а также с легкой ($p<0,0001$) и тяжелой ($p<0,0001$) локальной инфекцией. При локальной инфекции в целом уровень ПКТ был выше, чем в группе больных без инфекции ($p=0,01$). У больных с тяжелой локальной инфекцией уровень ПКТ был выше по сравнению с пациентами без инфекции ($p<0,001$) и с легкой локальной инфекцией ($p=0,004$). Достоверных различий содержания ПКТ в группах больных с легкой локальной инфекцией и без инфекции не выявлено.

Мы проанализировали традиционные лабораторные показатели воспаления в исследуемых группах больных. Оказалось, что у больных с генерализованной инфекцией СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ) бы-

ли достоверно выше, чем у пациентов без инфекции и с легкой (но не тяжелой) локальной инфекцией ($p<0,01$ для обеих групп по СОЭ, $p<0,001$ для обеих групп по СРБ). Сходные данные получены в отношении СОЭ и СРБ при сравнении их у пациентов с тяжелой локальной инфекцией и без инфекции ($p<0,01$ для обеих групп по СОЭ и СРБ), а также у больных с тяжелой и легкой локальной инфекцией ($p<0,01$ для обеих групп по СОЭ и СРБ). Напротив, не было выявлено статистически значимых различий по СОЭ и СРБ у пациентов с легкой локальной инфекцией и без инфекции. Более того, ни одна из исследуемых групп значимо не отличалась от других по числу лейкоцитов.

Особый интерес представлял анализ уровня ПКТ, СРБ и СОЭ при некоторых ИВРЗ при наличии и отсутствии инфекции.

Среди больных СКВ преобладали пациенты с инфекцией. При этом 26,1% значений концентрации ПКТ находилось в интервале 0,5–2,0 нг/мл, 13% — в интервале 0,25–0,5 нг/мл. У 5 пациентов уровень ПКТ был выше 2 нг/мл. Вместе с тем у 50% больных он был ниже 0,25 нг/мл, у трети из них — ниже 0,1 нг/мл. У 96% больных СКВ без инфекции уровень ПКТ не превышал 0,25 нг/мл, при этом 59% значений концентрации ПКТ находились в интервале 0,1–0,25 нг/мл, у 37% больных уровень ПКТ был ниже 0,1 нг/мл.

У больных СКВ с инфекцией уровень ПКТ и СРБ (но не СОЭ) был выше, чем у пациентов без инфекции (табл. 2). Выявлена корреляция между уровнем ПКТ и СРБ ($r=0,53$; $p<0,001$) при наличии инфекции.

При БСВ, системной форме ЮА, РА, СВ, ССД, АС значимые различия по уровню ПКТ, СРБ и СОЭ у больных с инфекцией и без инфекции и корреляционные связи не выявлены.

По данным ROC-анализа, диагностическая значимость определения ПКТ при генерализованной инфекции отличная, при тяжелой локальной инфекции — очень хорошая, при дифференциации генерализованной инфекции от локальной — очень хорошая (рис. 1–3).

Как было указано выше, у 25 больных ИВРЗ были исключены. У четырех из них диагностирована генерализованная инфекция. При этом у двух больных уровень ПКТ превышал 10 нг/мл, а у двух пациентов с инфекционным эндокардитом (как мы наблюдали и в случаях с ИВРЗ) он был низким — 0,146 и 0,49 нг/мл. Медиана концентрации ПКТ у больных с локальной инфекцией составила 0,13 [0,07; 0,4] нг/мл, у пациентов без инфекции — 0,12 [0,11; 0,2] нг/мл. Значимых различий уровня ПКТ при генерализованной и локальной инфекции, а также при отсутствии инфекции у больных ИВРЗ и без ИВРЗ не выявлено.

Обсуждение

Дифференциальная диагностика активного воспалительного ревматического процесса и инфекционных осложнений нередко вызывает большие затруднения, что диктует потребность в поиске биомаркера, обладающего достаточной чувствительностью и специфичностью. Несомненный интерес среди таких маркеров представляет ПКТ [8].

Наиболее высокая концентрация ПКТ (выше 2 нг/мл) наблюдается при системных бактериальных, паразитарных и грибковых инфекциях. При тяжелых вирус-

Таблица 2 Значения концентрации ПКТ, СРБ и СОЭ у больных СКВ ($n=73$), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Больные СКВ с инфекцией ($n=46$)	Больные СКВ без инфекции ($n=27$)
ПКТ, нг/мл	0,24 [0,14; 0,97]	0,11 [0,06; 0,15] *
СРБ, мг/л	37,9 [6,5; 145]	19,3 [7,2; 57,8] **
СОЭ, мм/ч	46 [18; 75]	37 [15; 60] ***

Примечание. * — $p=0,03$, ** — $p=0,02$, *** — $p>0,05$.

ных инфекциях, воспалительных заболеваниях неинфекционного генеза, а также при локальных бактериальных инфекциях уровень ПКТ соответствует нормальным значениям (до 0,1 нг/мл) или незначительно увеличивается до 0,3–1,5 нг/мл [9]. Метаанализ 9 исследований, посвященных оценке клинического значения ПКТ при аутоиммунных заболеваниях, демонстрирует высокую информационную ценность определения ПКТ – AUC 0,91, чувствительность 75,0, специфичность 90,0 [10]. Результаты нашего исследования согласуются с этими данными: при генерализованных инфекциях уровень ПКТ у 73% больных значительно повышался, при локальных инфекциях у 80% – не превышал 0,5 нг/мл, при отсутствии инфекции у 85% был ниже 0,25 нг/мл, а в 45% случаев – ниже 0,1 нг/мл; диагностическая значимость ПКТ при генерализованной инфекции оценена как отличная, при тяжелой локальной инфекции – как очень хорошая, при дифференциации генерализованной инфекции от локальной – также как очень хорошая. По нашему мнению, значение концентрации ПКТ 2,0 нг/мл может быть предложено в качестве порогового при диагностике генерализованной инфекции у больных ИВРЗ, 0,25 нг/мл – для диагностики локальной инфекции тяжелого течения. Однако результаты определения ПКТ обязательно следует рассматривать в контексте имеющегося клинического симптомокомплекса и данных дополнительных исследований.

Наиболее высокие уровни ПКТ при отсутствии инфекции мы наблюдали у пациентов с БСВ. Эти данные сопоставимы с результатами других исследователей, которые показали, что уровень ПКТ у пациентов с БСВ даже при отсутствии инфекции превышал пороговые значения [11, 12]. Однако мы полагаем, что предложенное D.Y. Chen и соавт. [12] для этой категории больных пороговое значение ПКТ (1,4 нг/мл) не может считаться бесспорным из-за ограниченного числа наблюдений.

У больных системной формой ЮА без инфекции мы выявили более высокое содержание ПКТ, в отличие от других авторов [13], которые наблюдали повышенные уровни ПКТ только при наличии инфекционного процесса, что, вероятно, можно объяснить различными методиками определения ПКТ (количественный и полуколичественный метод).

У наших больных СКВ с инфекцией уровень ПКТ был значимо выше, чем у пациентов без инфекции, что сопоставимо с результатами других исследований [14, 15]. Вместе с тем у ряда больных СКВ мы наблюдали небольшое повышение концентрации ПКТ даже при отсутствии инфекции, что совпадает с данными ряда авторов [16, 17].

У больных СКВ с инфекцией уровень СРБ был значимо выше, чем у пациентов без инфекции, что соответствует данным E. El-Serougy и соавт. [18]. Более того, выявлена корреляция между уровнем ПКТ и СРБ при наличии инфекции, на что указывалось ранее [19].

Следовательно, сочетание высоких значений уровня ПКТ и СРБ при СКВ будет свидетельствовать о большей вероятности инфекционных осложнений. Некоторые авторы, напротив, не выявили значимых различий уровня СРБ у больных с инфекцией и без инфекции [14].

Вопрос о пороговом значении концентрации ПКТ при СКВ остается спорным. Ряд исследователей за пороговое значение принимают 0,5 нг/мл [16, 19, 20]. В то же время W.-L. Ho и соавт. [14] считают, что оно составляет 0,74 нг/мл. По мнению же некоторых авторов, уровень ПКТ вообще не обладает диагностической значимостью у больных СКВ, поскольку его значения при наличии и отсутствии инфекции не различаются [18, 21]. Мы поддерживаем мнение F.E. Ospina и соавт. [22] о том, что определения только одного биомаркера недостаточно для подтверждения или исключения инфекции у больных СКВ.

В нашем исследовании не выявлено достоверных различий уровня ПКТ при БСВ, системной форме ЮА, РА, СВ, ССД, АС у больных с инфекцией и без инфекции. Данный факт, очевидно, объясняется преобладанием легких локальных инфекций, а также малым числом наблюдений.

Мы не изучали влияние терапии на уровень ПКТ. При этом следует отметить, что данный вопрос крайне слабо и противоречиво освещен в имеющейся литературе.

Заключение

Таким образом, определение ПКТ, несомненно, способствует диагностике генерализованных и тяжелых локальных инфекций у больных ИВРЗ. Однако при интерпретации результатов прокальцитонинового теста необходимо учитывать совокупность имеющихся данных: конкретную ревматическую нозологию, результаты клинико- лабора-

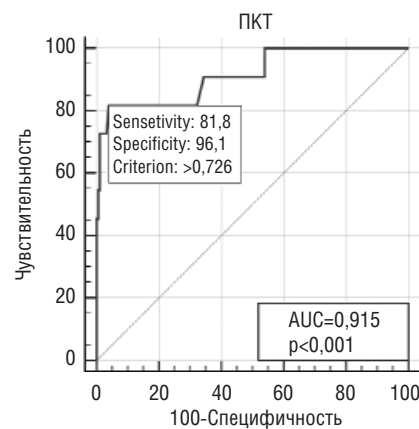


Рис. 1. Генерализованная инфекция

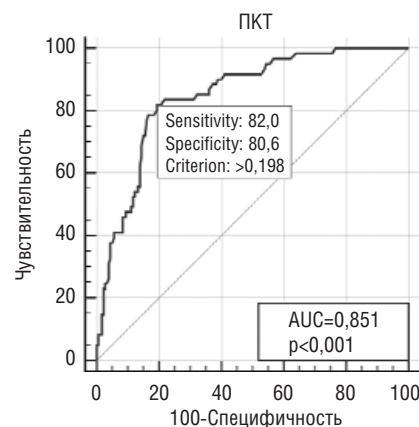


Рис. 2. Тяжелая локальная инфекция

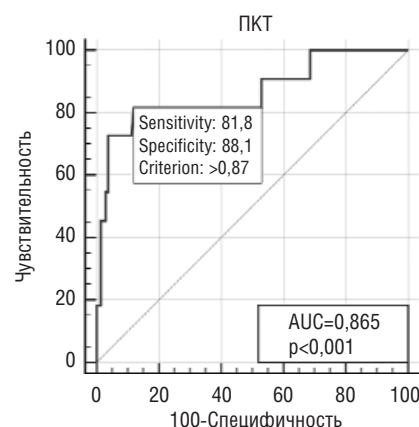


Рис. 3. Дифференциация генерализованной инфекции от локальной инфекции

торного и инструментального обследований. Перспективным направлением в диагностике инфекций при ИВРЗ можно считать мультимаркерный подход, который позволит нивелировать отрицательные характеристики отдельных параметров и повысить их значимость в распознавании инфекций у больных ИВРЗ. Вопросы определения пороговых значений уровня ПКТ при различных ИВРЗ, а также влияние иммуносупрессивной терапии на концентрацию ПКТ заслуживают дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

- Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):53-61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305
- Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1101-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708
- Ehrenstein B. [Acute exacerbation of the underlying disease or infection: Which diagnostics are warranted in patients with immunosuppressive treatment for inflammatory rheumatic diseases?]. *Z Rheumatol*. 2019 Sep 11. doi: 10.1007/s00393-019-00705-1
- Ромашева МЛ, Прошин ДГ. Диагностика сепсиса у больных в критических состояниях. Общая реаниматология. 2007;3(4):34-6 [Romasheva ML, Proshin DG. Diagnosis of sepsis in critically ill patients. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007;3(4):34-6 (In Russ.)].
- Schuetz P, Chiappa V, Briel V, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med*. 2011;171(15):1322-31. doi: 10.1001/archinternmed.2011.318
- Shaikh MM, Hermans LE, van Laar JM. Is serum procalcitonin measurement a useful addition to a rheumatologist's repertoire? A review of its diagnostic role in systemic inflammatory diseases and joint infections. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(2):231-40. doi: 10.1093/rheumatology/keu416
- Meisner M. Procalcitonin — biochemistry and clinical diagnosis. Bremen: UNI-MED; 2010. 128 p.
- Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Роль биомаркеров в диагностике бактериальных инфекций при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):333-8 [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):333-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-333-338
- Вельков ВВ. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Клинико-лабораторный консилиум. 2008;25(6):46-52 [Vel'kov VV. Procalcitonin and C-reactive protein in modern laboratory diagnostics. *Kliniko-Laboratornyy Konsilium = Clinical Laboratory Council of Physicians*. 2008;25(6):46-52 (In Russ.)].
- Wu J-Y, Shen C-J, Hsieh Y-C, et al. Use of serum procalcitonin to direct bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):3034-42. doi: 10.1002/art.34512
- Scire 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.
- Chen DY, Chen YM, Ho WL, et al. Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infection 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
- Чомахидзе АМ, Алексеева ЕИ. Прокальцитонинный тест в дифференциальной диагностике синдрома аллергосепсиса. Вопросы современной педиатрии. 2007;6(2):42-7 [Chomakhidze AM, Alekseeva EI. Procalcitonin test in the differential diagnosis of allergic sepsis syndrome. *Voprosy Sovremennoy Pediatrii*. 2007;6(2):42-7 (In Russ.)].
- Ho W-L, Lan J-L, Chen D-Y, et al. Procalcitonin may be a potential biomarker for distinguishing bacterial infection from disease activity in febrile patients with systemic lupus erythematosus. *Formosan J Rheumatol*. 2009;23:52-8. doi: 10.1007/s10067-015-3020-0
- Shin 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
- 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
- Wallbach M, Vasko R, Hoffmann S, et al. Elevated procalcitonin levels in a severe lupus flare without infection. *Lupus*. 2016;25(14):1625-6. doi: 10.1177/0961203316651746
- 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*. 2019;28(11):1329-36. doi: 10.1177/096120331877710
- Лапин СВ, Маслянский АЛ, Лазарева НМ и др. Значение количественного определения прокальцитонина для диагностики септических осложнений у больных 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 systemic autoimmune diseases. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2013;(1):28-33 (In Russ.)].
- Serio I, Arnaud L, Mathian A, et al. Can procalcitonin be used to distinguish between disease flare and infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2014;33(9):1209-15. doi: 10.1007/s10067-014-2738-4
- 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;20(2):125-30. doi: 10.1177/0961203310378862
- 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

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.