

Přínosy stanovení interleukinu-6

pro klinickou praxi

Interleukin-6 (IL-6) je prozánětlivý cytokin, který je secernován T-lymfocyty a makrofágy jakožto stimulační odpověď na trauma či jiné tkáňové poškození, které vede k zánětlivé reakci. IL-6 je zodpovědný za rezistenci k bakteriálním patogenům. IL-6 je taktéž „myokinem“ – cytokinem produkovaným ve svalu v závislosti na jeho kontrakci. Osteoblasty secernují IL-6 coby podpůrný faktor tvorby osteoklastů.

Krystalická struktura IL-6 je znázorněna na obr. č. 1.

IL-6 je jedním z nejdůležitějších mediátorů horečky a reakce akutní fáze. Ve svalové a tukové tkáni IL-6 stimuluje mobilizaci energie, což vede ke vzestupu tělesné teploty. IL-6 je secernován makrofágy jako odpověď na specifické mikrobiální molekuly, tzv. Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs – molekulární struktury/vzory typické pro povrch buněk patogenu). Tyto PAMPs se vážou na receptory systému vrozené imunity, tzv. Toll-like receptory (TLRs), které jsou přítomny na povrchu buněk a indukují intra-



Obr. č. 1: Krystalická struktura interleukinu-6

celulární signální kaskády vedoucí k vzestupu tvorby prozánětlivých cytokinů.

Receptor pro IL-6

Signál IL-6 působí přes cytokinový receptor typu I, umístěný na povrchu buněk. Je to komplex sestávající z IL-6R α řetězce (CD126) a komponenty gp130 přenášející signál (také nazývané CD130). CD130 je běžný signální transduktor pro řadu cytokinů včetně faktoru inhibujícího leukémii (LIF), onkostatinu M, IL-11 a kardiotrofi-

nu-1. CD130 je ubikvitně exprimován ve většině tkání. Naproti tomu exprese CD126 je omezena jen na určité tkáně. Aktivace receptoru interleukinem-6 spouští tvorbu komplexu proteinů gp130 a IL-6R, což aktivuje tento receptor a spouští signální transdukcii přes určité transkripční faktory, Janusovy kinázy a signální transduktory a aktivátory transkripce (Signal Transducers and Activators of Transcription – STATs).

V lidském séru a moči byly zjištěny solubilní formy IL-6 receptoru (sIL-6R). Řada neuronů je rezistentní ke stimulaci samotným IL-6, ale diferenciaci a přežívání neuronů mohou být stimulovány působením solubilního IL-6R. Komplex sIL-6R/IL-6 dokáže stimulovat růst neuritů a prodlužovat přežívání neuronů, což může být terapeuticky významné při regeneraci nervů a jejich remyelinizaci.

Klinické využití IL-6

Od začátku 3. tisíciletí se začalo stanovení IL-6 využívat v klinické praxi. Jeho výhodou je promptní vzestup po nástupu syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS), ať už infekční, či neinfekční etiologie. Maxima dosahují hladiny IL-6 po 6–10

IL-6 je jedním z nejdůležitějších mediátorů horečky a reakce akutní fáze. Ve svalové a tukové tkáni IL-6 stimuluje mobilizaci energie, což vede ke vzestupu tělesné teploty.

Od začátku 3. tisíciletí se začalo stanovení IL-6 využívat v klinické praxi. Jeho výhodou je promptní vzestup po nástupu syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS), ať už infekční, či neinfekční etiologie.

hodinách, a tak o řadu hodin (12–36 hod.) předchází maxima vzestupu C-reaktivního proteinu (CRP). Také maximální hladiny prokalcitoninu (PCT) se za maximem IL-6 opožďují, a to cca o 10–12 hodin.

IL-6 je hlavním induktorem syntézy proteinů akutní fáze zánětu, přičemž jeho delší poločas na rozdíl od tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α) a interleukinu-1- β dovoluje diagnostické využití s možností relevantní interpretace. IL-6 je lepší prognostický ukazatel vývoje SIRS než TNF- α a IL-1- β . Poměr IL-6/IL-10 predikuje rozvoj syndromu multiorgánové dysfunkce (MODS). IL-6 lze stanovit klasicky v plazmě a séru, ale také v mozkomíšním moku (pro rozlišení virové a bakteriální meningitidy) a v moči (při zjišťování rejekce transplantované ledviny). Horní referenční mez metody stanovení ELECSYS IL-6 firmy ROCHE (95. percentil zdravé populace) činí 7 ng/l. Rozsah měření se pohybuje mezi 1,5–5 000 ng/l, po naředění až 50 000 ng/l.

Mezi nejčastější oblasti využití IL-6 v diagnostice, kde se uplatní jeho nepochybné přednosti před dalšími markery (CRP, PCT), patří zejména závažné stavy s perakutním průběhem, náhlé příhody břišní (perforační a zánětlivé) a speciálně těžká akutní pankreatitida, v neposlední řadě pak novorozenecká seps u donošených i nedonošených. Podrobně je IL-6 studován u celé řady revmatických chorob, kde hraje významnou roli v jejich patogenезi, a také u nádorových onemocnění.

Mezi nejčastější oblasti využití IL-6 v diagnostice (CRP, PCT) patří zejména závažné stavy s perakutním průběhem, náhlé příhody břišní (perforační a zánětlivé) a speciálně těžká akutní pankreatitida, v neposlední řadě pak novorozenecká seps u donošených i nedonošených dětí.

Akutní stavy

I v této oblasti je největším přínosem IL-6 jeho rychlý vzestup. Nespecifičnost cytokinové reakce, která je kromě již zmíněných PAMPs spouštěna i tzv. DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns – molekulární vzory asociované s poškozením), vede k významnému vzestupu IL-6 i u stavů, kde nejsou přítomny infekční patogeny. Např. hodnoty IL-6 u pacienta

IL-6 lze stanovit klasicky v plazmě a séru, ale také v mozkomíšním moku (pro rozlišení virové a bakteriální meningitidy) a v moči (při zjišťování rejekce transplantované ledviny).

několik desítek minut po ruptuře aneuryzmatu abdominální aorty se pohybovaly v desítkách tisíc ng/l.

Význam IL-6 nespočívá pouze v jeho využití jakožto diagnostického nástroje, ale IL-6 má také schopnost prognostické stratifikace pacientů na urgentním příjmu či v intenzivní péči. Ve studii Miguel-Bayarriho a spoluautorů byla u IL-6 prokázána statisticky významná schopnost predikovat mortalitu již 3. den hospitalizace (OR 2,6). Plocha pod křivkou (AUC) činila pro APACHE II skóre 0,80 a pro interleukin-6 skóre 0,86. IL-6 je tedy zánětlivým biomarkerem se schopností predikovat mortalitu. [1]

IL-6 dokáže rovněž detekovat sepsi a těžkou sepsi. V práci finských autorů byla AUC hodnota pro IL-6 = 0,72, pro PCT = 0,77 a jen 0,60 pro CRP. Na základě multivariátní logistické regresní analýzy byly PCT a IL-6 v této studii nezávislými prediktory těžké sepse. [2]

Náhlé příhody břišní

Také u náhlých příhod břišních je výhodou IL-6 jeho rychlý vzestup. To je důležité zejména u perakutně probíhajících stavů – již zmíněná ruptura aneuryzmatu břišní aorty, ale také např. perforační příhody, ischemie střeva, peritonitidy atp. [3] Před několika lety byla na chirurgickou ambulanci naší nemocnice přivezena 42letá, do té doby zdravá žena pro náhle vzniklou krutou bolest břicha. Nález na

břiše byl negativní, hodnota CRP 12 mg/l, nativní snímek břicha bez známek pneumoperitonea. Zdálo by se tedy, že nejde o náhlou příhodu břišní, ale hladina IL-6 byla > 5 000 ng/l. Bylo doplněno kontrastní CT vyšetření břicha, které potvrdilo perforaci vředu na zadní stěně duodena. Tato lokalizace vedla k tomu, že rozvoj peritoneálního dráždění a pneumoperitonea byl pomalý a v době vyšetření kliniky nerozpoznatelný. Bez stanovení IL-6 by mohl méně zkušený chirurg pacientku odeslat domů a ta by se pravděpodobně vrátila až s pokročilou peritonitidou.

Těžká akutní pankreatitida

U akutní pankreatitidy existují 2 oblasti možného využití IL-6, ať už samotného, či v kombinaci s dalšími markery, nejčastěji s prokalcitoninem. Je to jednak predikce závažnosti akutní pankreatitidy, jednak diferenciacie sterilní a infikované nekrózy u těžké akutní pankreatitidy.

Podle studie Richého z roku 2003 byly hodnoty PCT a IL-6 vyšší u pacientů s IN ($p < 0,003$ a $p < 0,04$). Kombinace IL-6 < 400 ng/l a PCT < 2 μ g/l nejlépe identifikovaly

Marker	Jednotka	17.1.	19.1.	20.1.
CRP	mg/l	131	161	260
IL-6	ng/l	35	318	143
Klinický stav	-	Relativně stabilní	Obraz sepse Anurie	CT drenáž peripank. kolekce

Tab. 1

IL-6 má také schopnost prognostické stratifikace pacientů na urgentním příjmu či v intenzivní péči.

vala pacienty, kteří neměli riziko pro rozvoj infikované nekrózy (IN). Negativní prediktivní hodnota činila pro tyto cut-off hodnoty 91 %, senzitivita a specifická 75 % a 84 %. [4] Podle Dambrauskase PCT samotný nebo v kombinaci s IL-6 nejlépe identifikuje pacienty, kteří nejsou v riziku infekce pankreatické nekrózy. [5]

Podle Khanny hodnoty IL-6 v den přijetí a koncentrace CRP 2. den po přijetí umožňují lepší predikci závažnosti akutní pankreatitidy v porovnání s multifaktoriálními skórovacími systémy. [6] V přehledu Aouna z roku 2009 bylo pro IL-6 publikováno 7 studií ve vztahu k hodnotám 1. den po atace a 4 studie týkající se hodnot 2. a 3. den. Senzitivita IL-6 pro predikci těžké AP se pohybovala mezi 81,0 až 83,6 % a specifická mezi 75,6 až 85,3 % pro den 1, 2 a 3. [7]

V naší vlastní práci, vycházející z letitých poznatků chirurgů naší nemocnice na souboru pacientů s těžkou akutní pankreatitidou, jsme prokázali schopnost IL-6 diskriminovat od 5. dne hospitalizace přítomnost sterilní/infikované nekrózy s hodnotou cut-off 150 ng/l. AUC pro IL-6 v 5. den = 0,774, 95% CI = 0,630–0,882, $p = 0,037$; AUC pro IL-6 v 7. den = 0,781, 95% CI = 0,618–0,899, $p = 0,006$. Pro cut-off hodnotu IL-6 v diskriminaci sterilní a infikované nekrózy 150 ng/l platnou od 5. dne hospitalizace bylo $p < 0,01$, senzitivita 100 %, specifická 92 %, PPV 100 %, NPV 76%. [8]

V tabulce 1 jsou prezentovány hodnoty CRP a IL-6 pacientky s těžkou akutní

pankreatitidou. Jednalo se o ženu ve stáří 68 let, před přijetím léčenou pouze pro hypertenzi. 1. 12. 2016 byla přijata pro těžkou akutní pankreatitidu, dle CT v úvodu nekroza 40 % pankreatu, následně progresse nekrozy až cca na 80 %. Opakovaně jí byly provedeny endoskopické a CT navigované drenáže tekutinových a zánětlivých kolekcí. Tabulka ukazuje hodnoty před a po atace opakované infekce pankreatické nekrozy. 17. 1. byla relativně stabilizována, 19. 1. došlo k výraznému klinickému zhoršení s obrazem sepse a anurií, též den byla hodnota IL-6 téměř 10násobně vyšší než předchozí hodnota, na rozdíl od CRP, které se lišilo nevýznamně a k jeho vzestupu došlo až následující den.

IL-6 dokáže detekovat sepsi a těžkou sepsi.

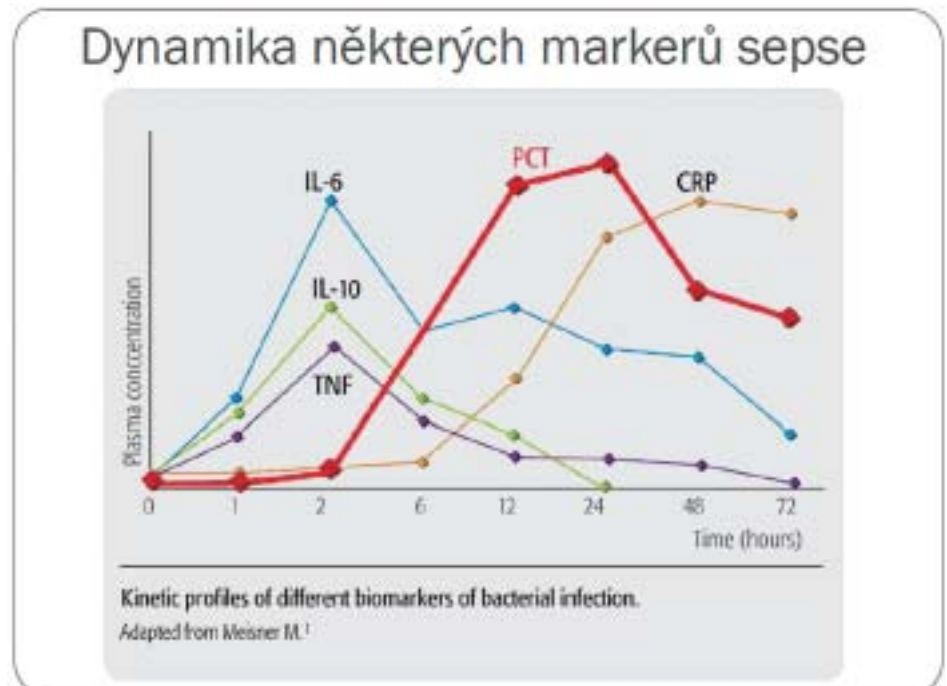
Novorozenecká sepse

Hodnoty cut-off pro diagnózu novorozenecké sepse při narození se pohybují mezi 150–450 ng/l, nejčastěji 200 ng/l. Prokalcitonin v prvních 48 hodinách po narození vykazuje výrazný fyziologický vzestup, což jej oproti IL-6 minimálně v prvních dnech po narození výrazně limituje. Stejně tak je v této době nepoužitelný CRP, neboť k jeho významnému vzestupu i v případě sepse dochází až po 24–48 hodinách.

V České pediatričké společnosti (Sekce intenzivní medicíny) se připravuje zavedení IL-6 do doporučených postupů. Referenční meze se u novorozenců liší od těch klasických: pro pupečnickovou krev je to 5–100 ng/l; pro žilní krev do 24 hod. < 30 ng/l; po 48 hod. a dále < 20 ng/l. Pupečnickové hodnoty mají uspokojivou senzitivitu jen u předčasně narozených dětí. IL-6 je výborný časný marker novorozenecké sepse, vhodný i v kombinaci s dalšími markery (CRP, PCT). Jako vhodná se jeví stratifikace pacientů i markerů (gestační i postnatální věk, zohlednění dynamiky, patogenetické faktory infekce).

Shrnutí

IL-6 je zcela jistě přínosný marker u řady akutních stavů. S rozvojem laboratorní diagnostiky nám těchto markerů přibývá (CRP, PCT, presepsin atd.) a je třeba se



Obr. č. 2

orientovat v jejich využití, dynamice a limitacích. Multimarkerová strategie za každých okolností a u každého pacienta by nepochybně dokázala ekonomicky zruinovat nejméně jedno zdravotnické zařízení, a proto je třeba volit konkrétní marker vždy s ohledem na danou klinickou situaci a položenou otázku se zohledněním trvání anamnézy.

Největší výhody má stanovení IL-6 u perakutně probíhajících stavů s anamnézou v řádu několika hodin, kde další markery ještě nemohou v důsledku své dynamiky významně stoupnout. Touto vlastností je možno IL-6 přirovnat k vysoce senzitivnímu troponinu T, který začíná stoupat u akutního koronárního syndromu po 1 hodině od začátku stenokardie. Další předností IL-6 je jeho chování u novorozenců a schopnost rozlišit u nich přítomnost sepse.

Určitou formální limitaci stanovení IL-6 představuje omezení výkonu na odbornost 813 – alergologie a klinická imunologie, když touto odborností řada lůžkových zdravotnických zařízení nedisponuje nebo laboratoř nemá nepřetržitý statistický provoz.

Procalcitonin v prvních 48 hodinách po narození vykazuje výrazný fyziologický vzestup, což jej oproti IL-6 minimálně v prvních dnech po narození výrazně limituje.



Největší výhody má stanovení IL-6 u perakutně probíhajících stavů s anamnézou v řádu několika hodin, kde další markery ještě nemohou v důsledku své dynamiky významně stoupnout.

Literatura:

- 1) Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio LF, Tormo-Calandin C, Bautista-Rentero D. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis. *Med Intensiva*. 2012 Nov; 36(8): 556–62
- 2) Uusitalo-Seppälä R, Koskinen P, Leino A, Peuravuori H, Vahlberg T, Rintala EM. Early detection of severe sepsis in the emergency room: diagnostic value of plasma C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin-6. *Scand J Infect Dis*. 2011 Dec; 43(11–12): 883–90
- 3) Xiao Z et al. Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury – a scoping review. *Crit Care*. 2015; 19 :373
- 4) Riché FC, Cholley BP, Laisné MJ, Vicaut E, Panis YH, Lajeunie EJ, Boudiaf M, Valleur PD. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003; 133: 257–62
- 5) Dambrauskas Z, Pundzius J, Barauskas G. Predicting development of infected necrosis in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42: 441–9
- 6) Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, Dixit VK. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surg*. 2013; 2013: 367581
- 7) Aoun E, Chen J, Reighard D, Gleeson FC, Whitcomb DC, Papachristou GI. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology* 2009; 9: 777–85
- 8) Malina P., Cejp V., Jabor A. Těžká akutní pankreatitida – laboratorní monitorování zaměřené na rozlišení sterilní a infikované nekrózy. *Klin. Biochem. Metab.*, 20 (41), 2012, No. 4, p. 244–247