

gestační stáří, způsob porodu, ATB podaná matce prenatálně, předčasný odtok plodové vody (PPROM), sepse a asfyxie. Popřípadě zjistit, zda lze z pupečnickové hodnoty predikovat hodnotu periferní. Naše studie se týkala procesu diagnostiky časné novorozenecké sepse.

## Pacienti a metody

### Pacienti

Do studie byli zahrnuti novorozenci narození před ukončeným 35. týdnem gestace, u kterých se zdařil odběr dostatečného množství pupečnickové krve.

### Metody

Prospektivní studie probíhala od dubna 2016 do srpna 2018 na Jednotce intenzivní a resuscitační péče Novorozeneckého oddělení Fakultní nemocnice Olomouc. Odběr pupečnickové krve byl proveden standardně z pupečnickové arterie těsně po vybavení placenty, odběr krve z periferní žíly novorozence byl proveden do 2 hodin od porodu. Hodnoty IL-6 byly stanoveny na analytickém systému Cobas 8000 (výrobce Roche/Hitachi). Použita byla kvantitativní metoda „ECLIA“ (= elektrochemiluminiscenční imunostanovení). K analýze vzorku nebylo třeba zvláštního odběru. Vyšetření byla provedena z materiálu získaného pro odběry prováděné standardním způsobem dle zvyklostí pracoviště. Doplnění vyšetření bylo v souladu s informovaným souhlasem stvrzeným zákonnými zástupci dítěte.

### Statistické metody

Pro srovnání spojitého znaku (hladina IL-6 či její logaritmus) mezi dvěma skupinami pacientů jsme použili neparametrický Kruskal-Wallisův test. Tento test je pro dvě skupiny ekvivalentní Wilcoxonovu testu. Neparametrický test jsme volili díky výrazné nenormalitě hladin IL-6 a také proto, že jeho výsledek závisí na pořadí hodnot v obou skupinách, lze tedy lépe přecházet mezi původními hodnotami a jejich logaritmy. Pro predikci (na úrovni logaritmu obou hladin) jsme použili standardní lineární regresi. Všechny testy proběhly na hladině 0,05.

### Výsledky

Párový odběr se podařil zrealizovat u 73 novorozenců. Průměrné gestační stáří bylo

Tab. 1. Demografická data sledované kohorty

průměrné gestační stáří	průměrná hmotnost	počet PPROM	počet ATB matce	počet SC	počet asfyxií	počet sepsí
32 + 0	1 740g	35	42	36	3	16

Tab. 2. Průměrné, maximální a minimální hodnoty IL-6 z pupečnického a periferního odběru. Hodnoty jsou udávány v ng/l

	průměr	medián	minimum	maximum
pupečnicková krev	16,88	6,5	1,7	984,7
postnatální odběr	288,93	56	4,7	11 932

32 + 0 týdnů gestace, průměrná hmotnost byla 1 740 g. Z celkového počtu 73 novorozenců bylo 36 rozeno císařským řezem, 3 novorozenci byli po porodu asfyktičtí s potřebou kardiopulmonální resuscitace a 16 novorozenců bylo léčeno antibiotiky pro časnou novorozeneckou sepsi. 42 matek dostalo prenatálně či perinatálně antibiotika a u 35 rodiček byla předčasně odteklá plodová voda. Tato demografická data uvádí tabulka 1.

Tabulka 2 uvádí naměřené hodnoty interleukinu-6 v pupečnickové a periferní krvi. Jak vidíme, hodnoty v periferní krvi jsou mnohonásobně vyšší než hodnoty v krvi pupečnickové. Průměrná hodnota IL-6 v pupečnickové krvi byla 16,88 ng/l, v krvi periferní 288,93 ng/l. Medián v krvi pupečnickové byl 6,5 ng/l, v krvi periferní 56 ng/l. Minimální naměřená hodnota interleukinu-6 v pupečnickové krvi byla 1,7 ng/l, maximální hodnota 984,7 ng/l. Nejnižší hodnota IL-6 zaznamenaná v periférii byla 4,7 ng/l, oproti maximu, které dosáhlo v jednom případě až 11 932 ng/l. Mezi prvním (pupečník) a druhým (periferie) měřením IL-6 byl zjištěn signifikantní rozdíl ( $p < 0,001$ ). Medián prvního měření je 6,5 ng/l, medián druhého měření je 56 ng/l, nárůst je téměř desetinásobný. Grafické znázornění vidíme na grafu 1.

V další analýze jsme se soustředili na možnou závislost vzrůstu IL-6 v periferní krvi oproti jeho hodnotě v krvi pupečnickové na dalších proměnných (předčasně odteklá plodová voda, ATB podaná matce před porodem, císařský řez, poporodní asfyxie, sepse). Vzrůst hladiny IL-6 jsme definovali jako  $\log(\text{IL6\_perif}) - \log(\text{IL6\_pup})$ . Vzrůst hladiny interleukinu-6 není na zmíněných faktorech statisticky závislý (graf 2–6). Není závislý na tom, zda předčasně odtekla plodová voda ( $p = 0,5$ ), na ATB podaných matce prenatálně ( $p = 0,14$ ), na způsobu porodu ( $p = 0,75$ ), na asfyxii ( $p = 0,10$ ), ani na sepsi ( $p = 0,16$ ).

## Diskuze a závěr

Novorozenecké sepse jsou stále palčivým tématem a jedním z hlavních výzkumných témat v odborném neonatologickém světě. Problém v časném rozpoznání septického novorozence tkví převážně v nezralém imunitním systému předčasně narozeného novorozence a v nespecifickém klinickém obraze. Dalším problémem je množství krve nutné k biochemickému zpracování. Objem krve nezralého novorozence činí asi 80 ml/kg tělesné hmotnosti. Vzhledem ke zranitelnosti těchto nejmenších pacientů je snaha všech ošetřujících lékařů volit přístupy co nejméně invazivní. V diagnostice časné novorozenecké sepse by odběr pupečnickové krve mohl nahradit odběr z periferní krve, který se provádí v prvních hodinách života.

Proběhla řada studií, ve kterých se autoři zaměřili na pupečnickový IL-6 jakožto diagnostický nástroj novorozenecké sepse. Ve všech těchto studiích měl pupečnickový interleukin-6 u septických novorozenců zvýšené hodnoty. Nebrali ale v úvahu dynamiku tohoto cytokinu. Používali stejné cut-off hodnoty jako v periferní krvi (12, 16–23).

Studie, která porovnává pupečnickové a periferní hodnoty IL-6 u zdravých a septických novorozenců, je studie týmu indických lékařů z roku 2013. Periferní krev byla odebrána v okamžiku vzniku klinických známek sepse. U zdravých kontrol čas není definován. Přesný čas odběru periferní krve neznáme. U septických novorozenců byla elevace IL-6 v pupečnickové i periferní krvi ve srovnání se zdravými kontrolami přibližně desetinásobná. Limitací je i u této studie používání stejných cut-off hodnot pro pupečnickovou i periferní krev (24).

Ve studii italských autorů z roku 2011 se zaměřili na referenční rozmezí postnatálních hodnot IL-6 při narození, ve 24. a 48. hodině života. Do studie zahrnuli 148 novorozenců narozených po ukončeném 35. týdnem gestace. Tito