

novorozenci byli po dobu sledování (4 týdny) bez infekčních komplikací. Naměřené hodnoty ve všech třech časových bodech (0, 24, 48 hodin) negativně korelují s gestačním věkem. U termínových dětí byla průměrná hodnota IL-6 v pupečnickové krvi signifikantně nižší (1,69 ng/l) než ve 24. (4,09 ng/l) a 48. hodině (3,45 ng/l). U novorozenců předčasně narozených byla pupečnicková hodnota vyšší než u dětí termínových a to 10,9 ng/l. Zde nevidíme tak výrazný rozdíl ve 24. (9,3 ng/l) a 48. hodině (8,4 ng/l). Autoři se domnívají, že u předčasně narozených dětí začíná stresová reakce organismu již před narozením, proto tyto vyšší hodnoty v pupečnickové krvi (14). V naší studii byla průměrná hodnota IL-6 v pupečnickové krvi 16,88 ng/l. Možným důvodem by mohla být skutečnost, že naše kohorta sestávala z novorozenců narozených před ukončením 35. týdnem gestace, průměrně 32. týden. Jednalo se o novorozence předčasně narozené, u nichž, jak bylo zmíněno výše, začíná pravděpodobně stresová reakce organismu již intrauterinně. Hodnota ve 24. hodině života se zásadně liší od námi naměřených hodnot v prvních dvou hodinách života.

Není pochyb o tom, že dynamika IL-6 je obrovská. Důvody pro razantní vzestup v rozpětí krátkého časového období (do 2 hodin) jsou nejasné. Je možné uvažovat o stresové reakci organismu způsobenou porodem, oxidační stres, reakce na změnu vnějšího prostředí a kontakt s mikrobiálními antigeny... K objasnění je nutné provést doplňující studie zaměřené tímto směrem. Naše studie je jedinečná tím, že poukázala na nutnost používání jiných cut-off hodnot při užití pupečnickového interleukinu-6 jakožto laboratorního znaku časné novorozenecké sepse. Limitací studie by mohl být výběr kohorty a fakt, že téměř jedna čtvrtina novorozenců byla zatížena patologií (sepse, asfyxie). Avšak při statistickém zpracování jednotlivých proměnných vidíme nezávislost vzestupu interleukinu-6 na těchto proměnných. Tato „nezávislost“ je zajímavá a potvrzuje jeho prediktivní univerzálnost. Dle metaanalýzy z roku 2022, která se zaměřila na periferní a pupečnickový IL-6 v diagnostice časné novorozenecké sepse, je senzitivita a specifita IL-6 v pupečnickové krvi vyšší než

v krvi periferní – 83 vs. 71 % a 85 vs. 77 % (25). Další výhodou pupečnickového interleukinu-6 je bezbolestný odběr krve k jeho měření.

Na našem pracovišti pupečnickový interleukin-6 nahradil časný odběr z periferní krve. Pupečnickový interleukin-6 bereme u všech dětí pod < 34 + 6 (včetně) týdnů gestace. Dle výsledků naší studie, klinické praxe a literárních zdrojů pracujeme s následujícími pravidly:

- pupečnickové hodnoty, při klinických známkách: 20–25 ng/l velmi suspektní
- sérové hladiny, při klinických známkách: 250–300 ng/l velmi suspektní
- při těchto hodnotách a klinických známkách indikujeme ATB a ev. dle dalšího monitoringu časné vysadíme
- pokud jsou tyto hodnoty bez klinických známek sepse, čili odběr se bral z jiného důvodu, pak ATB neindikujeme
- hodnoty (pupečnickové i periferní) 1 000 ng/l a více – ATB indikujeme i bez klinických známek sepse

Článek vznikl za podpory grantu IGA_LF_2021_047.

LITERATURA

1. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, et al. Changing patterns in neonatal escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2008;121(4):689-696. doi: 10.1542/peds.2007-2171.
2. Silverman MA, Konnikova L, Gerber JS. Impact of Antibiotics on Necrotizing Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(1):61-76.
3. Modi N, Doré CJ, Saraswata A, et al. A case definition for national and international neonatal bloodstream infection surveillance. *Arch Dis Child – Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(1):F8-12. <http://fn.bmj.com/content/94/1/F8.abstract>.
4. Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, et al. Culture-negative early-onset neonatal sepsis – at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front Pediatr*. 2018;6(285):1-9. doi: 10.3389/fped.2018.00285.
5. Ng PC, Ma TPY, Lam HS. The use of laboratory biomarkers for surveillance, diagnosis and prediction of clinical outcomes in neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;0:1-5. doi: 10.1136/archdischild-2014-307656.
6. Ulevitch RJ. Therapeutics targeting the innate immune system. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(7):512-520. doi: 10.1038/nri1396.
7. Medkova A, Srovnal J, Potomkova J, et al. Multifarious diagnostic possibilities of the S100 protein family: predominantly in pediatrics and neonatology. *World J Pediatr*. 2018;14(4). doi: 10.1007/s12519-018-0163-5.
8. Dias ML, O'Connor KM, Dempsey EM, et al. Targeting the Toll-like receptor pathway as a therapeutic strategy for neonatal infection. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2021;321(6):R879-R902. doi: 10.1152/ajpregu.00307.2020.

9. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, et al. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity*. 2017;46(3):350-363. doi: 10.1016/j.immuni.2017.03.009.
10. Cava F, González C, Pascual M, et al. Biological variation of interleukin 6 (IL-6) and soluble interleukin 2 receptor (sIL2R) in serum of healthy individuals. *Cytokine*. 2000;12(9):1423-1425. doi: 10.1006/CYTO.2000.0714.
11. Li M, Pan S, Chen H, et al. Effect of TLR-4 gene polymorphism on sepsis susceptibility in neonates: a systemic review and meta-analysis. *Biomark Med*. 2022;16(13):1005-1017.
12. Krueger M, Nauck MS, Sang S, et al. Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants. *Biol Neonate*. 2001;80(2):118-123. doi: 10.1159/000047130.
13. Abdollahi A, Shoar S, Nayyeri F, et al. Diagnostic value of simultaneous measurement of procalcitonin, interleukin-6 and hs-CRP in prediction of early-onset neonatal sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1). doi: 10.4084/MJHID.2012.028.
14. Chiesa C, Signore F, Assumma M, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: Reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem*. 2001;47(6):1016-1022. doi: 10.1093/clinchem/47.6.1016.
15. Tanaka T, Masashi Narazaki TK. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6. doi: 10.1101/cshperspect.a005728.
16. Døllner H, Vatten L, Linnebo I, et al. Inflammatory mediators in umbilical plasma from neonates who develop early-onset sepsis. *Biol Neonate*. 2001;80(1):41-47.
17. Velemínský MJ, Stránský P, Velemínský SS, et al. Relationship of IL-6, IL-8, TNF and sICAM-1 levels to PROM, pPROM,

and the risk of early-onset neonatal sepsis. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(3):303-311.

18. Weeks J, Reynolds L, Taylor D, et al. Umbilical cord blood interleukin-6 levels and neonatal morbidity. *Obstet Gynecol*. 1997;90(5):815-818.
19. Cernada M, Badia N, Modesto V, et al. Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2011;101(5):203-207. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02577.x.
20. Cobo T, Kacerovsky M, Andrys C, et al. Umbilical Cord Blood IL-6 as Predictor of Early-Onset Neonatal Sepsis in Women with Preterm Prelabour Rupture of Membranes. *PLoS One*. 2013;8(7):4-9. doi: 10.1371/journal.pone.0069341.
21. Fan Y, Yu JL. Umbilical blood biomarkers for predicting early-onset neonatal sepsis. *World J Pediatr*. 2012;8(2):101-108. doi: 10.1007/s12519-012-0347-3.
22. Steinberger E, Hofer N, Resch B. Cord blood procalcitonin and Interleukin-6 are highly sensitive and specific in the prediction of early-onset sepsis in preterm infants. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(5):432-436. doi: 10.3109/00365513.2014.900696.
23. Santana C, Guindeo M, González G, et al. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 2001;90(10):1176-1181. doi: 10.1080/080352501317061602.
24. Marhukumar R, Thangam EB. Differential regulation of inflammatory mediators and granule-associated mediators in neonatal sepsis observed in cord and peripheral blood. *Int J Interf Cytokine Mediat Res*. 2013;5:33-37. doi: <https://doi.org/10.2147/IJICMR.S54301>.
25. Eichberger J, Resch B. Reliability of Interleukin-6 Alone and in Combination for Diagnosis of Early Onset Neonatal Sepsis: Systematic Review. *Front Pediatr*. 2022;10(March). doi: 10.3389/fped.2022.840778. eCollection 2022.