

Staré a nové markery zánětu

P. Malina

Tento článek si neklade za cíl vyčerpávající popis využití markerů zánětu, ale pouze chce nastínit možnosti nejčastěji používaných markerů – C-reaktivního proteinu, interleukinu-6 a prokalcitoninu. Na úvod jsem si vybral výrok, který mi utkvěl za studií na Lékařské fakultě v Hradci Králové v roce 1996: Prof. Kvasnička, kardiolog a tehdejší přednosta I. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové nám řekl: „Absolutně nechápu, jak jsme mohli dělat medicínu bez CRP.“ V kontrastu k tomuto jsem po řadě let v roce 2005 slyšel od prim. Fábika, přednosta Interního oddělení Nemocnice v Písku: „Tak máš CRP 150 a co ti to říká? Co jí chceš léčit, když nemá teploty?“ Význam prvního výroku je zcela zřejmý a nepochybně pravdivý. Druhý výrok již naznačuje určité „záluždnosti“ zánětlivých markerů a vypovídá mj. o tom, že je třeba se nad laboratorními informacemi vždy hlouběji zamýšlet. Vzhledem k tomu, že se jednalo o pacientku pokročilého věku, reakce akutní fáze u ní neprobíhala bouřlivě s horečkami apod., ale bylo nutné bedlivě pátrat po skrytém zánětu, kterým nakonec byla akutní pyelonefritida.

Oblast markerů zánětu se jeví na 1. pohled jako jednoduchá problematika. Jsou často používané, zdálo by se, že tedy jim všichni „rozumí“. Bohužel není tomu tak. Každý marker má svá specifika, svou dynamiku, své záluždnosti a je třeba o nich vědět, dát si na ně pozor a správně je využívat. Velmi dobře to ilustruje následující kazuistika, která je dle mého názoru přesvědčivým příkladem toho, že v řadě případů už nám prostě C-reaktivní protein (dále jen CRP) nemůže stačit a je třeba využívat i „nové“ markery:

Pacient 42 let, dosud zdravý, přichází na chirurgickou ambulanci pro krutou bolest břicha. Nález na břiše dle chirurga „nic-moc“, CRP 12 mg/l. Zdálo by se tedy, že nejde o náhlou příhodu břišní. Ale interleukin-6 (dále jen IL-6) je > 5000 ng/l !!! Jednalo se o perforaci žaludečního vředu, diagnóza byla stanovena na pokladě elevace IL-6 za pomoci CT vyšetření. Anamnéza byla velmi krátká, tudíž ještě nemohlo dojít ke zvýšení CRP.

Neodpustím si trochu teorie pro připomenutí: Zánět je komplexní systém obranných reakcí vaskularizovaných tkání organismu na patogenní podnět (inzult) různého charakteru. Jejich cílem je odstranění příčiny, odstranění nevratně poškozených tkání a následná re-

generace nebo reparace tkání s obnovením metabolismu a funkce postiženého orgánu do stavu dynamické rovnováhy. Reakce akutní fáze je systémová zánětlivá reakce, která si zachovává obranný charakter a která je časově i rozsahem limitovaná. Představuje uniformní adaptační odpověď na narušení integrity organismu. Je iniciována humorálními faktory, především prozánětlivými cytokiny (TNF α - tumor necrosis factor alfa, interleukin-1 a interleukin-6) a kortikoidy. Zahrnuje děje imunitní povahy, všechny systémové změny ve sféře endokrinní a metabolické, syntézu proteinů akutní fáze v jaterních buňkách, změny vodní a elektrolytové rovnováhy, pyretickou reakci a další. Hlavní význam reakce akutní fáze spočívá v udržení vodní, elektrolytové a teplotní homeostázy, protiinfekční obraně, modulaci vnímání bolesti, odstranění ireverzibilně poškozené tkáně, zajištění dostatečné nabídky energie a "stavebního materiálu" (zejména aminokyselin) pro tvorbu protilátek, enzymů, hormonů a pro reparační a regenerační děje.

Nároky na zánětlivé markery jsou následující: vysoká senzitivita a specificita, dostupnost statimového stanovení, cenová „přijatelnost“ a možnost relevantní interpretace výsledků. V současné době mezi tyto markery řadíme: proteiny akutní fáze, cytokiny, prokalcitonin; spíše jen ve stadiu výzkumu se používají adhezivní molekuly a solubilní receptory cytokinů.

Nejdelší dobu se v diagnostice používá **C-reaktivní protein**: k jeho vzestupu dochází cca 6-12 hod. po zánětlivém stimulu, maximum dosahuje za cca 48 hod. a k normalizaci hodnot během 3-7 dnů. Zvýšení z bazálních hodnot může být více než stonásobné a odpovídá přímé kvantifikaci reakce akutní fáze. Dostupné je stanovení v séru i v plazmě. Reakce je bohužel (někdy však bohudík) nespecifická vůči zánětlivému podnětu. Fyziologické rozmezí se s věkem nemění, CRP není ovlivněn anémií, polyglobulií, proteinémií. Nejvyšší hodnoty bývají kolem 400-800 mg/l, a to zejména u těžké akutní cholecystitidy a těžké pneumonie (avšak zcela imunokompetentní a nikoli malnutriční pacient s abscedovaným plicním lalokem měl CRP „pouze“ 96 mg/l - etiologicky se na infekci spolupodílel meticilin-rezistentní zlatý stafylokok a *Aspergillus fumigatus*). Problematická může být interpretace CRP u těžce malnutričních pacientů či pacientů s jaterní insuficiencí s výrazně sníženou proteosyntetickou kapacitou jater. Výraznou nevýhodou CRP je, že pokles se opožďuje za klinikou o 24 - 48 hod.

Indikace vyšetření CRP:

1. **Monitorování průběhu a závažnosti SIRS (syndrom systémové zánětové odpovědi) - infekce, zánět, nekróza**

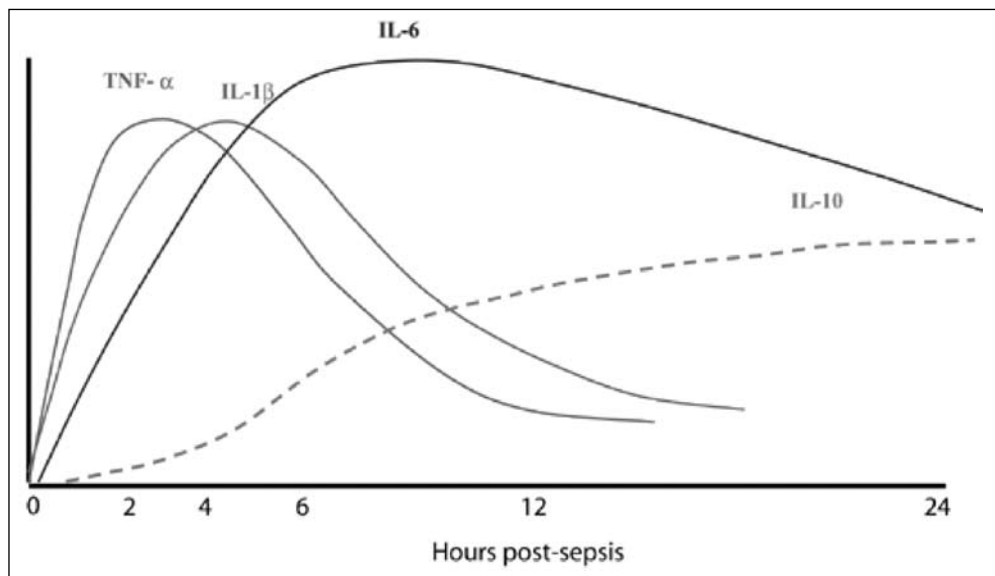
2. Časný záchyt infekcí u rizikových pacientů
3. Diferenciální diagnostika bakteriálních / nebakteriálních forem SIRS
4. Screeningové vyšetření rizikových pacientů
5. Rizikový faktor kardiovaskulárních příhod (hsCRP – high senzitivní CRP)

Ještě pár informací k hsCRP: zvýšená koncentrace hsCRP (tzn., že CRP je měřeno metodou s dostatečnou precizností v oblasti hodnot od 0,3 resp. 0,5 do cca 10 mg/l) je citlivým biomarkerem zánětu a současně i předpovědním ukazatelem vyššího výskytu budoucích kardiovaskulárních příhod jak u zdravých osob, tak u nemocných s akutními či chronickými formami ICHS nebo u nemocných se srdečním selháním. Jako jakýsi „cut-off“ se používá hodnota 2 mg/l. Zejména je toto podloženo výsledky studie Jupiter, kde rosuvastatin významně snížil výskyt velkých kardiovaskulárních příhod i u zdravých osob s normálními plazmatickými koncentracemi cholesterolu, ale se zvýšenou koncentrací hsCRP. Analýza dat z jiné klinické studie s rosuvastatinem – CORONA – ukázala, že u nemocných se systolickým chronickým srdečním selháním ischemické etiologie je účinnost rosuvastatinu významně modulována koncentrací hsCRP. Nemocným, u kterých je hsCRP vysoký, přináší léčba rosuvastatinem

zřetelně větší prospěch než u nemocných, u kterých je hsCRP nízký. Tato interakce mezi hsCRP (a tedy stupněm nebo tíží zánětu) a účinností rosuvastatinu je statisticky významná. V praxi se stanovení hsCRP zatím prosazuje pomalu a např. americká doporučení pro léčbu dyslipidemií ho používají pouze u pacientů s tzv. intermediárním rizikem, tzn. že pacienty s nízkým rizikem neléčí hypolipidemiky, s vysokým rizikem léčí a v případě intermediárního rizika doplní stanovení hsCRP, jehož výsledkem je potom celkové riziko modulováno směrem k léčbě či jen sledování.

Interleukiny jsou zánětlivé mediátory s prozánětlivým i protizánětlivým působením. Mezi interleukiny řadíme hlavní prozánětlivé cytokiny interleukin-1 a interleukin-6 (IL-6) spolu s tumory nekrotizujícím faktorem alfa (TNF α). Nejčastěji používaný cytokin v diagnostice – IL-6 umožňuje velmi časný záchyt infekce u rizikových pacientů před rozvojem klinických příznaků (pooperační období, imunosuprese), dále je prognostickým ukazatelem a umožňuje monitorování průběhu a závažnosti SIRS (infekce, zánět, nekróza) a sepse. Používá se v diferenciální diagnostice sepse vůči neinfekčním příčinám SIRS, například k rozlišení infikované a sterilní nekrózy u těžké akutní pankreatitidy.

Dynamika interleukinů:



IL-6 stoupá 30-60 min po nástupu SIRS / sepse, maximum dosahuje za 6-12 hodin. Je hlavním induktorem syntézy proteinů akutní fáze a o několik hodin předchází vzestup CRP (o 4-6 h). Jeho delší poločas a přítomnost v cirkulaci dovozuje diagnostické využití. IL-6 je lepším prognostickým ukazatelem

vývoje SIRS než TNF α a IL-1, což vedlo k jeho prosazení v diagnostice. Někteří pracovníci vyšetřují také poměr IL-6/IL-10, který umožňuje predikovat rozvoj MODS. Velmi účinným nástrojem je IL-6 v diagnostice novorozenecké sepse. Cut-off v naší nemocnici pro nasazení ATB činí 450 ng/l. IL-6 je

možno vyšetřovat i z pupečnickové krve. Kazuistika z nedávné doby: Novorozenec, odběr ihned po narození, CRP: 0,4 mg/l, IL-6: 2293 ng/l, dg.: neonatální sepse, později potvrzená mikrobiologicky. CRP i prokalcitonin vzhledem ke svým vlastnostem v diagnostice tohoto onemocnění selhávají (CRP začíná stoupat v případech zánětlivé reakce až několik dní po porodu a u prokalcitoninu je naopak do 48 hod po porodu přítomna fyziologická elevace).

Čímž se dostáváme k prokalcitoninu, jakožto poslednímu z častěji vyšetřovaných zánětlivých markerů. Kromě reakce akutní fáze indukuje jeho tvorbu i medulární karcinom, paraneoplastická produkce (některé plicní a jiné karcinomy), dále kouření a inhalační intoxikace a k elevaci hladiny PCT dochází u renálního selhání.

PCT se využívá k rozlišení horečky nejasné etiologie, ARDS bakteriálního a toxického původu, podobně jako IL-6 sterilní a infikované pankreatické nekrózy. V rámci monitorování a odhadu prognózy nám PCT pomáhá u sepse, v pooperačním průběhu rizikových pacientů a posttransplantačním období. Následující kazuistika ilustruje dle mého názoru jedno z nejčastějších a nejefektivnějších využití

PCT, tzn. odlišení lokalizovaného a systémového zánětu infekční etiologie a dále rozlišení sepse, těžké sepse a septického šoku. Kazuistika: Muž, 58 let, DM2 na inzulinu, doposud bez vážnějších orgánových komplikací, bez dalších chorob, přichází na interní ambulanci v sobotu (dle Murphyho zákonů v době, kdy máte omezené diagnostické možnosti, musíte se věnovat dalším pacientům atd.) pro celkové zhoršení stavu, „nemůže chodit“, teploty nemě! V laboratoři dominuje elevace elevace dusíkatých katabolitů: urea 43 mmol/l a kreatinin 690 μmol/l, a dále nikoli „velká“ elevace CRP 130 mg/l. V klinickém obraze je zjištěna pouze hypotenze, jejíž příčinou může být několik antihypertenziv, které pacient užívá a lehká dehydratace. Žádné zjevné známky šoku pacient nejevil. Nicméně je dovolán PCT s výsledkem 652 ng/l a diagnóza je tedy nasnadě: Septický šok. V dalším průběhu je pacient od přijetí anurický, je přítomen zánětlivý nálezn v močovém sedimentu, ultrazvuk břicha a rentgen plic jsou negativní. Přes intenzivní terapii vč. vazopresorů, antibiotik atd. pacient 16 hod. po přijetí umírá. Pacient bohužel dobře nedopadl, ale PCT jednoznačně významně přispěl ke stanovení časné diagnózy a zahájení léčby septického šoku.

PCT (μg/l)	hodnocení	vybrané klinické stavy	poznámka
0-0,5	Normální hodnoty	Zdravé osoby	Nevylučuje lokalizovanou nebo jinou než bakteriální infekci
0,5-2	Mírné zvýšení	Lokalizovaný infekční zánět, chronický zánět, virózy	Hodnoty běžné v časném pooperačním období a při těžké renální insuficienci
2-10	Vysoké hodnoty	Systémová bakteriální infekce, intenzivní SIRS nebakteriálního původu	
10 a více	Velmi vysoké hodnoty	Těžká sepse, multiorganové selhání	Při těžkých bakteriálních infekcích až 1000 μg/l

Závěrem mi dovoluete shrnutí a malé zamyšlení. Zánětlivý marker je třeba volit s ohledem na klinickou situaci, na položenou klinickou otázku, s detailní znalostí dynamiky, základností a nedostatků daného markeru a s ohledem na délku anamnézy. Jsou situace, kdy je oprávněná indikace i třech markerů najednou a naopak jsou situace, kdy vyšetření i jen samotného CRP je zbytečné. Domnívám se, že každý z uvedených markerů má své místo v diagnostice. Pro CRP i PCT máme i „biochemické“ kódy v sazebníku zdravotních výkonů, bohužel kód

pro stanovení cytokinu (zde tedy IL-6) je v gesci imunologů. Společnost laboratorní imunologie si jej pojistila nedávným navýšením nezbytného úvazku garanta na 1,0. Dle mého názoru však imunologické laboratoře, které v naprosté většině nemají nepřetržitý statimový provoz, nemohou diagnostiku akutních stavů zajistit a je tedy na místě, abychom se pokusili vytvořit a prosadit vlastní výkon pro stanovení cytokinů. Přínos IL-6 je jistě nepochybný a ti, kteří s tímto markerem pracují, to dobře vědí.

Souhrn:

	CRP	PCT	IL-6
Bodů	145	767	1023
Cena testu	30-50,-	300-500,-	300-500,-
Omezení	-	Jen při hospitalizaci	Jen při hospitalizaci
Přednosti	- nízká cena - dostupnost - sledování trendu	- rozliší závažnost systémového zánětu (sepsy/těžká sepsy/sept.šok)	- dg. neonatální sepsy - velmi časný marker

Literatura:

1. Maruna P., Proteiny akutní fáze, MAXDORF 2004
2. Malina P., Cejp V., Jabor A., Interleukin-6 as a necrosis infection marker in severe acute pancreatitis, Sjezd ČSKB 2009
3. Kazda A., Procalcitonin u akutních pankreatitid a v septických stavech. Klin. Biochem. Metab., 10/31, 2002, No. 1, p. 32-37
4. Riché et al., Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis, Surgery 2003; 133:257-62
5. Rau et al., The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. Gut 1997;41(6):832-40.