



Nový typ koronaviru (SARS-CoV-2), který způsobuje onemocnění COVID-19, dramaticky zahýbal v podstatě všemi sférami lidské činnosti. Ačkoliv většina nakažených zaznamenává jen mírný průběh, u části nemocných je nutná hospitalizace, respektive hospitalizace na jednotce intenzivní péče (JIP) s poměrně vysokou mortalitou. Těžkou formu COVID-19 často provází imunologicky vyvolaná patologie, známá pod pojmem cytokinová bouře, případně syndrom z uvolnění velkého množství cytokinů (Cytokine Release Syndrome, CRS). Při ní dochází k překotné sekreci celé řady působků, včetně interleukinu-6 (IL-6), IL-1, IL-12, IL-18 nebo tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α). Tato přehnaná zánětlivá reakce může vést k porušení alveolokapilární funkce (výměna dýchacích plynů přes alveolokapilární membránu), zvýšení vaskulární permeability, narušení oxygenace a rozvoji syndromu akutní respirační tísně (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS). Vyplavené cytokiny lze detekovat v periferní krvi z diagnostických důvodů, za účelem monitorování a prognózy postižených pacientů.

Interleukin-6 v čase koronaviru

MUDr. TEREZA RÁDL

IL-6 je klíčový prozánětlivý cytokin secernovaný T-lymfocyty a makrofágy jako reakce na tkáňové poškození. Vyplavován je rovněž při kontaktu se specifickými molekulami na povrchu mikroskopických patogenů (Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMPs). Jedná se o klíčový mediátor horečky a jeden z hlavních induktorů proteinů akutní fáze. Marker se dnes již poměrně široce užívá v intenzivní péči a jeho stanovení je rutinně dostupné v mnoha biochemických laboratořích. Výhodou je jeho rychlá dynamika, která výrazně časově předstihuje tradiční analyty, jako je C-reaktivní protein (CRP), leukocytóza, ale i prokalcitonin. Koncentrace IL-6 dosahuje maxima již po 6–10 hodinách od spuštění zánětlivé reakce. Kromě diagnostiky těžkých infekcí se uplatňuje při podezření a ke zhodnocení náhlých příhod břišních a akutní pankreatitidy a k odhalení neonatální sepsy. Dosavadní limitovaná zkušenost s těžkým průběhem onemocnění COVID-19 ukazuje, že i v diagnostice pacientů postižených novým typem koronaviru by mohlo mít stanovení koncentrace IL-6 ústřední význam. Měření IL-6 v rámci biochemického monitorování pacientů s COVID-19 je v současné době oficiálně

doporučeno uznávanou mezinárodní odbornou společností IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine).

Vzhledem ke krátkému času od propuknutí pandemie jsou klinická data pro cytokinovou bouři při COVID-19 zatím omezená, většina dostupných publikací je ve formě editoriálů, kazuistik, nebo retrospektivních observačních prací. Jejich interpretace tak musí být opatrná a do budoucna bude třeba závěry potvrdit nebo vyvrátit pomocí větších, prospektivních a ideálně randomizovaných studií s kvalitním designem. **CRS (Cytokine Release Syndrome) se nicméně nevyskytuje pouze při COVID-19, provázet může i další infekce a septické stavy (často se vyskytuje při horečce Dengue nebo onemocněních způsobených Epstein-Barr virem) a v poslední době se o něm často hovoří ve spojení s imuniterapií pomocí CAR T-lymfocytů** (Chimeric Antigen Receptor T-cell) u hematologických malignit. Po jejich podání se CRS v mírnější nebo závažnější formě vyskytuje v podstatě u všech pacientů a může být i fatální. V EU je pro léčbu CRS v této klinické indikaci

schválena i cílená léčba – humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin-6 (IL-6R) tocilizumab, která blokuje účinky tohoto cytokinu. Některé zkušenosti s CRS při CAR-T terapii a z dalších příčin je možné opatrně extrapolovat i na pacienty s COVID-19, i zde ale platí, že výhledově bude třeba jejich ověření kvalitními klinickými studiemi.

Virus SARS-CoV-2 vstupuje do buněk pomocí receptoru angiotenzin konvertujícího enzymu 2 (ACE2), na který se váže svým spike (S) proteinem. Tento proces je závislý na transmembránové serinové proteáze 2 (TMPRSS2). Pneumocyty 2. typu secernují za normálního stavu ve vysoké míře oba tyto proteiny a mohou tak být vstupní branou infekce do plicní tkáně.¹ Navázání SARS-CoV-2 na ACE2 spouští u některých pacientů na základě genetických predispozic a dalších ne úplně zřejmých předpokladů složitou kaskádu dějů, vedoucí až k CRS (Cytokine Release Syndrome) a ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). Na jejím začátku se aktivuje signální dráha nukleárního faktoru kappa-B (NF- κ B), která indukuje další prozánětlivé cytokiny a signální dráhu STAT3.² V rámci těchto dějů dochází také k aktivaci amplifikátoru IL-6 (IL-6 Amp) s pozitivní zpětnou vazbou a s tím i k překotné indukci IL-6 a dalších působků.³

Laboratorní monitorace hospitalizovaných pacientů s COVID-19 může napomoci časnou identifikaci rizikových osob, které budou s vysokou pravděpodobností vyžadovat intenzivní péči, umělou plicní ventilaci a další intervence. Vzhledem k limitované kapacitě zdravotnických zařízení v čase pandemie má prognóza význam i v rámci triáže nemocných a alokace léčebných zdrojů. Při triáži je vhodné laboratorní nálezy doplnit dalšími klinickými charakteristikami, jako je periferní saturace kyslíkem (SpO₂), přítomnost komorbidit nebo nálezy pomocí zobrazovacích metod. Podle



práce německo-vietnamských autorů, publikované v *International Journal of Infectious Diseases*, patří do základního panelu laboratorních markerů k odlišení COVID-19 s pravděpodobně lehkým a těžkým průběhem vyšetření CRP, D-dimerů, ferritinu a IL-6. Autoři rovněž upozorňují, že síla markerů je především v kombinaci laboratorních testů s tím, že čím více analytů se odchyluje od normy, tím pravděpodobnější je, že nemocný bude vyžadovat intenzivní péči.⁴ Samozřejmě plošné testování všech těchto parametrů ve všech zdravotnických zařízeních a u všech pacientů není v době zahlcení zdravotnického systému možné ani přínosné, ve sporných případech ale může napomoci správnému klinickému rozhodování.

Metaanalýze laboratorních abnormalit u pacientů s těžkým COVID-19 se věnoval mezinárodní tým výzkumníků z USA, Brazílie a Itálie. Ti hodnotili jednotlivé markery z hlediska predikce tíže onemocnění a mortality. Data pro 33 biomarkerů z 21 studií na celkem 3 377 pacientech byla shrnuta pro výpočet váženého průměrného rozdílu (WMD) mezi pacienty s lehkým a těžkým průběhem (18 studií, $n = 2984$), respektive mezi pacienty, kteří přežili nebo zemřeli (3 studie, $n = 393$). Ukázalo se, že subjekty s těžkým nebo fatálním COVID-19 vykazovali konstantní leukocytózu. Mezi laboratorní parametry s nejsilnějším diskriminačním potenciálem pro rozlišení osob s lehkým a těžkým průběhem patřil IL-6, IL-10 a sérový ferritin. Autoři u hospitalizovaných pacientů s COVID-19 doporučili, s ohledem na laboratorní dostupnost, úzkou monitoraci koncentrace leukocytů, lymfocytů, destiček, IL-6 a sérového ferritinu, a to zejména k identifikaci pacientů ve zvýšeném riziku zhoršení průběhu onemocnění do kritického průběhu choroby.⁵

Že je elevace IL-6 spojena s tíží rozvoje onemocnění COVID-19, potvrdilo systematické review a metaanalýza amerických autorů z University of Toledo. Práce



zahrnula data z celkem 9 klinických studií. Pacienti s těžkým COVID-19 měli signifikantně vyšší koncentrace IL-6 ve srovnání s těmi, kteří měli mírný průběh (průměrný rozdíl 38,6 pg/ml, 95% konfidenční interval [CI]: 24,3–52,9 pg/ml, $p < 0,001$). Podle metaregresní analýzy byla zároveň stoupající koncentrace IL-6 spojena se zvýšenou mortalitou. Také tyto investigátoři doporučili použít IL-6 ve skórovacích systémech pro stratifikaci nemocných a identifikaci osob s těžkým průběhem COVID-19.⁶

Podobně se k monitoraci průběhu COVID-19 vyjádřila také práce čínských autorů, publikovaná rovněž v časopise *International Journal of Infectious Diseases*. V rámci tohoto sledování bylo 127 pacientů s COVID-19 rozděleno podle těžkého (12,6 %) a lehkého průběhu onemocnění. Jako nezávislý rizikový faktor pro těžký průběh se ukázala vedle koncentrace IL-6 a CRP také přítomnost hypertenze u komorbidních pacientů. Koncentrace IL-6 podle této publikace dynamicky kopírovala průběh onemocnění a se zlepšováním se klinického stavu se rovněž upravovala.⁷ Prognostickému významu

IL-6, prokalcitoninu a CRP u pacientů s COVID-19 se věnoval tým výzkumníků z čínského Wu-chanu. Retrospektivní kohortová práce zahrnula 140 pacientů, z nichž 107 vykazovalo lehký a 33 těžký průběh. Elevovanou koncentraci IL-6 při příjmu zaznamenalo 67,9 % sledovaného souboru, elevaci CRP 65,0 % a elevaci prokalcitoninu 5,7 %. U pacientů s těžkým průběhem COVID-19 docházelo ke zvýšení koncentrace všech tří markerů signifikantně častěji a podle další statistické analýzy mohly být IL-6 a CRP použity jako nezávislé prediktivní faktory tíže COVID-19. Závažné komplikace se častěji rozvinuly u pacientů s koncentrací IL-6 nad 32,1 pg/ml nebo CRP nad 41,8 mg/l.⁸

Retrospektivně se pacientům s COVID-19 věnovala i další práce z čínského Wu-chanu. Ta zahrnula celkem 548 pacientů, z nichž 49,1 % bylo při příjmu klasifikováno jako těžcí. Mezi faktory spojené se závažným průběhem patřil vyšší věk, hypertenze v komorbiditách, vysoké koncentrace cytokinů IL-2R, IL-6, IL-10 a TNF- α a vysoká koncentrace laktát dehydrogenázy. Odhadovaná mortalita



dosáhla 1,1 % u pacientů s mírným průběhem, ve srovnání s 32,5 % u pacientů s těžkým průběhem. Jako rizikové faktory pro mortalitu se ukázaly kromě mužského pohlaví a vyššího věku také leukocytóza, zvýšená koncentrace laktát dehydrogenázy, přítomnost poškození myokardu, hyperglykémie a použití vysokých dávek kortikosteroidů.⁹ Jiná práce čínských autorů popsala kromě vyšších koncentrací IL-6 ve skupině s těžkým průběhem také nižší riziko úmrtí u pacientů, jejichž IL-6 nevybočoval z referenčních hodnot.¹⁰

Podle další čínské práce je možné RNA viru SARS-CoV-2 detekovat u některých pacientů nejenom ve vzorcích z dýchacích cest, ale i v séru. Tým výzkumníků se zaměřil na otázku, zda je u pacientů s COVID-19 provázeným cytokinovou bouří koncentrace RNA viru v séru vyšší než u těch, kteří cytokinovou bouří neprošli. Celkem 48 nemocných bylo rozděleno do tří skupin podle tíže onemocnění. Přítomnost RNA SARS-CoV-2 v séru byla nicméně potvrzena jenom u některých pacientů v kritické skupině. Koncentrace IL-6 byla v této skupině téměř desetkrát vyšší než u ostatních nemocných a extrémně vysoká koncentrace IL-6 úzce souvisela s detekcí RNA v séru.¹¹

Nízká koncentrace IL-6 je pravděpodobně spojena nejenom s lehčím, ale i s kratším průběhem COVID-19. V čínské prospektivní kohortové studii byla sledována doba pozitivitu PCR testu na přítomnost SARS-CoV-2 (doba mezi prvním pozitivním a prvním negativním testem) u celkem 137 pacientů. Ta dosahovala průměrně 12 dní s rozptylem hodnot v intervalu 4–45 dní. Signifikantně kratší byla délka pozitivitu SARS-CoV-2 u mladších nemocných s lehčím průběhem, u pacientů s vyšší koncentrací lymfocytů, eozinofilů a CD8+ T-lymfocytů, ale také právě u pacientů s nižší koncentrací IL-6.¹²

Onemocnění COVID-19 je spojeno s hyperkoagulačním stavem, rozvojem mikrotrombů, plicní embolizací a stavy

podobnými diseminované intravaskulární koagulaci (DIC) s tím, že výrazně negativním prognostickým markerem u pacientů s COVID-19 je elevovaný D-dimer.¹³ Profylaktické podávání nízkomolekulárních heparinů (LMWH) je tak doporučeno u všech hospitalizovaných pacientů s COVID-19. Ačkoliv hlavní funkcí trombinu je indukce trombotické zátky pomocí aktivací destiček a konverze fibrinogenu na fibrin, tento protein hraje významnou roli také v imunologických procesech. Trombin může zesílit zánětlivou reakci především přes proteinázami aktivované receptory (PAR).¹⁴ Hyperkoagulační stav tak může být s porušenou funkcí imunitního systému úzce spojen a jeho laboratorní monitorace může poskytnout další důležité informace. To potvrdila také práce čínských autorů provedená na celkem 54 pacientech s laboratorně potvrzeným COVID-19 (31 s těžkým průběhem, 23 kritických), průměrný věk byl 61,8 roku. Všichni nemocní vykazovali leukopenii s tím, že její míra odpovídala tíži onemocnění. Bylo potvrzeno rovněž prodloužení protrombinového času (PT), zvýšená koncentrace degradačních produktů fibrinu (Fibrin Degradation Products, FDPs) a D-dimerů, u kriticky nemocných více než u pacientů s „pouhým“ těžkým průběhem. Koncentrace ferritinu byla zvýšena oproti referenčním hodnotám, ale nekorelovala s tíží stavu. Z cytokinů bylo vyjádřeno především zvýšení koncentrace IL-6 a solubilního receptoru IL-2 (sIL-2R), rovněž tento nálezn byl výraznější u kriticky nemocných. Celkem ze souboru zemřelo 6 osob, všechny s kritickým průběhem.¹⁵

Vzhledem ke klíčové roli IL-6 v patogenezi COVID-19 se v odborných kruzích diskutuje přínos jeho terapeutické blokady. Zatímco plošné nasazení kortikosteroidů u pacientů s COVID-19 není většinou významných odborných společností doporučeno, o selektivní cytokinové blokádě lze u vybrané populace uvažovat. Inhibitory signální dráhy IL-6 se již u některých

pacientů empiricky nasazují s tím, že by mohly omezit poškození plicní tkáně vyplavením cytokinů. Ačkoliv jsou publikovaná data pro použití inhibitorů signální dráhy IL-6 zatím limitovaná, brzy budou zveřejněny alespoň předběžné výsledky probíhajících randomizovaných klinických studií s například již zmiňovaným inhibitorem IL-6R tocilizumabem nebo jiným inhibitorem IL-6R sarilumabem. Data pro monitoraci účinku terapie nebo pro optimalizaci jejího nasazení na základě koncentrace IL-6 nejsou pro pacienty s COVID-19 dosud dostupná.

Zatím jsou k dispozici alespoň závěry studií s méně přesvědčivým designem. Tocilizumab v kombinaci se standardní terapií byl podáván 20 čínským pacientům v jednoramenné studii. U většiny z nich došlo podle retrospektivní analýzy již během prvního dne k poklesu horečky. Během pěti dnů od aplikace se snížila spotřeba kyslíku u 75 % subjektů, jeden z nich již kyslík vůbec nepotřeboval. Podle CT snímku došlo k absorpci opacity plic u 90,5 % zařazených nemocných. Ačkoliv byla koncentrace lymfocytů v periferní krvi před léčbou snižena u 85 % souboru, do pěti dnů od podání tocilizumabu se u 52,6 % normalizovala. Nežádoucí reakce na přípravek nebyly pozorovány.¹⁶

V pilotní prospektivní jednoramenné multicentrické studii italských autorů byl tocilizumab podáván 63 hospitalizovaným dospělým nemocným s těžkým COVID-19 (56 mužů, průměrný věk 62,6 roku). Autoři pozorovali signifikantní snížení koncentrace ferritinu, CRP a D-dimerů po podání látky a významně se zvýšil rovněž poměr parciálního tlaku kyslíku vůči kyslíkové frakci ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). Celková mortalita v souboru dosáhla 11 % s tím, že časné podání tocilizumabu (do 6 dnů od přijetí) bylo spojeno se snížením rizika úmrtí. Léčba tocilizumabem byla bezpečná, ani zde nebyly zaznamenány žádné středně těžké až těžké nežádoucí účinky.¹⁷

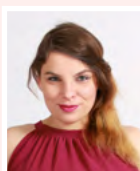


Závěr

Těžký průběh onemocnění COVID-19 je přinejmenším u části pacientů provázen patologickým vyplavením mediátorů zánehtu, označovaným jako cytokinová bouře. Ústřední roli při tomto procesu hraje IL-6, prozánětlivý cytokin a jeden z hlavních induktorů proteinů akutní fáze. IL-6 je již uznávaným biochemickým analytem používaným v intenzivní péči k diagnostice a monitoraci sepse, vykazuje rychlou

dynamiku s maximem koncentrace v periferní krvi již po 6–10 hodinách a jeho stanovení je rutinně nabízeno v mnoha biochemických laboratořích. Data pro použití IL-6 k monitoraci a prognostikaci pacientů s těžkým průběhem COVID-19 jsou zatím limitovaná, naznačují však významný potenciál nejenom v managementu konkrétního nemocného, ale i při rozhodování o využití cenných léčebných zdrojů v zatížených zdravotnických zařízeních během pandemie. Kromě toho je

na trhu dostupná řada inhibitorů signální dráhy IL-6, včetně inhibitoru IL-6R tocilizumabu. Tocilizumab vykázal v pilotních klinických studiích slibné výsledky v léčbě pacientů s těžkým průběhem COVID-19, ty bude nicméně nutné potvrdit velkými randomizovanými klinickými studiemi. Zda lze pomocí měření koncentrace IL-6 u nemocných s COVID-19 identifikovat ty nemocné, kteří budou z léčby tocilizumabem nejvíce profitovat, zatím není známo.



MUDr. Tereza Rádl

Kontakt: terouk@gmail.com

LF MU v Brně dokončila v roce 2016. Profesně se věnuje anesteziologii a urgentní medicíně, kromě toho je studentkou postgraduálního studia. V současné době je na mateřské dovolené a píše pro zdravotnická média. Mezi její koníčky patří cestování, outdoorové sporty, běhání a amatérské divadlo.

LITERATURA

- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens € TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, et al. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271–280.
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, and Munster VJ (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 14, 523–534.
- Murakami M, Kamimura D, and Hirano T. (2019). Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines. *Immunity* 50, 812–831.
- Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers [published online ahead of print, 2020 Apr 25]. *Int J Infect Dis.* 2020; S1201-9712(20)30277-0. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.061.
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Clin Chem Lab Med.* 2020; /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0369/cclm-2020-0369.xml. doi:10.1515/cclm-2020-0369.
- Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated Interleukin-6 and Severe COVID-19: A Meta-Analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *J Med Virol.* 2020; 10.1002/jmv.25948. doi:10.1002/jmv.25948.
- Zhu Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Int J Infect Dis.* 2020; S1201-9712(20)30257-5. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.041.
- Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 14]. *J Clin Virol.* 2020; 127:104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370.
- Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan [published online ahead of print, 2020 Apr 12]. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; S0091-6749(20)30495-4. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006.
- Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *Br J Haematol.* 2020; 189(3):428–437. doi:10.1111/bjh.16659.
- Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa449. doi:10.1093/cid/ciaa449.
- Lin A, He ZB, Zhang S, Zhang JG, Zhang X, Yan WH. Early risk factors for the duration of SARS-CoV-2 viral positivity in COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa490. doi:10.1093/cid/ciaa490.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844–847.
- José RJ, Williams AE, Chambers RC. Proteinase-activated receptors in fibroproliferative lung disease. *Thorax.* 2014; 69: 190–192.
- Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe- or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Lab Invest.* 2020; 10.1038/s41374-020-0431-6. doi:10.1038/s41374-020-0431-6.
- Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 202005615. doi:10.1073/pnas.2005615117.
- Sciascia S, Aprà F, Baffa A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 1]. *Clin Exp Rheumatol.* 2020.