

## INTERLEUKINŲ VERTĖ FEBRILINĖS NEUTROPENIJOS METU NUSTATANT VAIKŲ, SERGANČIŲ ONKOHEMATOLOGINĖMIS LIGOMIS, MAŽOS BAKTERIEMIJOS RIZIKOS GRUPE

### VALUE OF INTERLEUKINS IN PEDIATRIC ONCOHEMATOLOGY PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA FOR THE ASSESSMENT OF LOW RISK BACTERIEMIA GROUP

Vincas Urbonas<sup>1</sup>, Audronė Eidukaitė<sup>1,2</sup>, Indrė Tamulienė<sup>2</sup>, Lina Ragelienė<sup>2</sup>, Sigita Burokienė<sup>2</sup>, Juozas Raistenskis<sup>2</sup>, Vytas Tamošiūnas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Inovatyvios medicinos centras

<sup>2</sup>Vilniaus universiteto vaikų ligoninė

<sup>1</sup>State Research Institute Center for Innovative Medicine

<sup>2</sup>Children's Hospital at Vilnius University

#### SANTRAUKA

*Reikšminiai žodžiai:* febrilinė neutropenija, IL-6, IL-8, onkohematologinės ligos, rizikos grupės, bakteremija.

Kraujo vėžys ar/ir intensyvi chemoterapija, taikoma sergantiems vaikams, sumažina organizmo atsparumą infekcijai. Viena pagrindinių infekcinio proceso priežasčių yra gydymo metu išsivystanti neutropenija, kurios metu dažniausiai karščiuojama. Karščiavimą pacientams gali sukelti tiek taikoma chemoterapija, tiek beprasidedantis infekcinės kilmės uždegimas. Todėl labai svarbu kuo anksčiau nustatyti karščiavimo priežastį, taip išvengiant empirinio plataus spektro antibiotikų skyrimo sergantiems vaikams. Darbo tikslas buvo nustatyti IL-6 ir IL-8 koncentraciją febrilinės neutropenijos metu vaikams, sergantiems onkohematologinėmis ligomis, ir įvertinti jų reikšmę nustatant mažos rizikos bakteriemijai grupę.

*Metodai.* Vaikams, sergantiems onkohematologinėmis ligomis, buvo tirtos IL-6, IL-8, prokalcitonino ir C reaktyvaus baltymo koncentracijos febrilinės neutropenijos metu. Rezultatai analizuoti naudojant Mann–Whitney neparametrinį statistinį metodą ir ROC kreives.

*Rezultatai.* IL-6 ir IL-8 koncentracija karščiavimo pradžioje statistiškai reikšmingai skyrėsi žemos rizikos bakteriemijai grupėje (trumpas karščiavimas, bakteriologiškai neigiami pacientai) nuo ilgo karščiavimo ir bakterinės infekcijos grupių citokinų koncentracijos serume. IL-8 jautrumas, kai ribinė reikšmė 191,0 pg/ml, siekė 100 proc., o specifiškumas – 72,7 proc. IL-6 jautrumas taip pat buvo 100 proc., kai ribinė reikšmė 61,0 pg/ml, o specifiškumas – 54,5 proc.

*Išvada.* Geriausias žemos rizikos bakteriemijai grupės žymuo yra IL-8. Gauti rezultatai gali būti pritaikyti klinikinėje praktikoje parenkant antimikrobinį gydymą remiantis infekcijos rizika.

#### ABSTRACT

*Key words:* febrile neutropenia, interleukin-6, interleukin-8, oncohematology disease, risk group, bacteriemia.

*Objective.* Blood cancer and/or related intensive chemotherapy may cause a decreased host defense against infection. One of the key factors of infectious process is treatment-related neutropenia that is accompanied by fever. Patients with chemotherapy-related neutropenia and fever are usually hospitalized and treated on empirical intravenous broad-spectrum antibiotic regimen. Early diagnosis of sepsis in children with febrile neutropenia remains difficult due to non-specific clinical and laboratory signs of infection, therefore is very important to have a reliable laboratory markers for the determination of febrile neutropenia origin. Our objective was to determine the concentrations of IL-6 and IL-8 in patient's sera with febrile neutropenia and to evaluate their importance in determination of the patients group with a low risk of bacteriemia.

*Materials and methods.* Serum concentrations of IL-6, IL-8, procalcitonin and C reactive protein were determined in patients with febrile neutropenia. Mann-Whitney U-Test and Receiver Operating Characteristic (ROC) curve were used for the statistical evaluation of the results.

*Results.* Serum concentrations of IL-6 and IL-8 at the onset of fever in a group of low risk of bacteriemia (short episodes of fever, microbiologically negative patients) significantly differ from the other groups (long episodes of fever, microbiologically

Audronė Eidukaitė  
Imunologijos institutas  
Molėtų pl. 29, Vilnius  
audrone.eidukaite@vuw.lt

positive patients) and were statistically reliable. IL-8 sensitivity with cut-off value of 191,0 pg/ml was 100%, specificity was 72,7%. IL-6 sensitivity also was 100% with cut-off value of 61,0 pg/ml and specificity – 54,5%.

**Conclusions.** The best predictor of a group of low risk of bacteremia is IL-8. These findings can be fitted in clinical practice for the risk-based antimicrobial treatment strategies.

## ĮVADAS

Pastaraisiais dešimtmečiais taikant pažangesnius gydymo metodus – mielosupresinę terapiją, imunoterapiją, kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją, gerokai padidėjo onkologinių ligonių išgyvenamumas. Antra vertus, ligoniams skiriant intensyvų gydymą, sumažėja organizmo atsparumas infekcijai – sutrinka humoralinis ir ląstelinis imuninis organizmo atsakas į infekciją.

Neutropenija yra dažniausia chemoterapijos sukelta komplikacija. Neutropenijos sunkumo laipsnis ir trukmė, sumažėjusi granulocitų funkcija ir natūralių organizmo barjerų – odos, gleivinių – pažeidimas didina sunkių infekcijų riziką ir sąlygoja didesnę onkologinių ligonių mirtingumą. Infekcijos sudaro apie 70 proc. visų letalių išeičių sergant ūmiomis leukemijomis [1].

Karščiavimas – dažniausias ir neretai vienintelis infekcijos simptomas, todėl visiems onkologiniams ligoniams, kuriems pasireiškė chemoterapijos sukelta neutropenija ir kuriems temperatūra yra didesnė nei 38,5°C, skiriamas empirinis gydymas intraveniniais plataus poveikio antibiotikais. Antibiotikų terapija febrilinei neutropenijai gydyti per pastaruosius kelis dešimtmečius labai pasikeitė ir mirtingumas nuo infekcijos febrilinės neutropenijos metu sumažėjo nuo 40 proc. iki 2,8 proc. [2, 3].

Vaikams su febriline neutropenija infekcija nustatoma nuo 10 iki 40 proc. [4–6]. Bakteriemija yra dažniausia infekcijos forma [5]. Nuo trečdalis iki pusės visų bakteriemijos epizodų sukelia gramneigiamos bakterijos (*E.coli*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Enterobacter sp.*). Iš gramteigiamų bakterijų dažniausiai išskiriami koagulazės negaminantys stafilokokai, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* ir kt. [4, 6]. Grybinė infekcija paprastai išsivysto po ilgalaikio gydymo plataus poveikio antibiotikais, bet gali būti ir pirminis patogenas febrilinės neutropenijos metu.

Vis dėlto didelei daliai suaugusiųjų ir vaikų, sergančių febriline neutropenija, infekcija mikrobiologiškai neidentifikuojama. Tai rodo, kad jie galėtų būti priskiriami žemos gyvybei pavojingų komplikacijų rizikos pacientų grupei. Tokiais atvejais, kurių dauguma praeina be jokių komplikacijų, svarbiausios klinikinės febrilinės neutropenijos pasekmės yra ne blogos medicininės išeitys, o hospitalizavimo išlaidos ir neišvengiamas paciento įprasto gyvenimo ritmo sutrikdymas. Todėl labai svarbu klinikinėje praktikoje turėti jautresius ir specifinius laboratorinius žymenis, su kurių pagalba vaikus su febriline

neutropenija būtų galima priskirti žemai infekcinės ligos rizikos grupei, taip išvengiant nereikalingo antibiotikų vartojimo ir ilgesnės hospitalizacijos, su tuo susijusios gyvenimo kokybės pablogėjimo, rezistentiškos mikrofloros išsivystymo, pavojaus užsikrėsti antibiotikams atsparia hospitaline infekcija.

Šiuo metu dažniausiai ir plačiausiai klinikinėje praktikoje infekcinio proceso netiesioginei diagnostikai ir vertinimui naudojamas C reaktyvus baltymas (CRB). CRB yra ūmios fazės baltymas, kurį sintetina kepenys, veikiamos citokinų. Pagrindinis CRB, kaip infekcinio proceso žymens, trūkumas yra nepakankamas jautrumas ir specifiskumas infekcinio proceso pradžioje. Kiti žymenys – procalcitoninas (PCT), citokinai klinikinėje praktikoje naudojami rečiau. Jų naudojimas skiriasi priklausomai nuo kiekvienos šalies medicinos lygio ir tradicijų. Nors daugelis šių paminėtų žymenų yra specifiskesni ir jautresni (palyginti su CRB) vertinant infekcinį procesą – ypač pradiniam etape – plačiau juos naudoti trukdo standartizacijos stoka, nepakankamas atliktų klinikinių tyrimų skaičius.

Darbo tikslas buvo nustatyti interleukino-6 (IL-6) ir interleukino-8 (IL-8) koncentraciją febrilinės neutropenijos metu vaikams, sergantiems onkohematologinėmis ligomis, ir įvertinti jos reikšmę nustatant mažos rizikos bakteriemijai grupę.

## TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

### TIRIAMIEJI

Tiriamoji medžiaga surinkta VU vaikų ligoninės Onkohematologijos skyriuje. Į tyrimą buvo įtrauktas 21 onkologine liga sergantis ligonis su febriline neutropenija: 17 jų diagnozuota ūmi limfoblastinė leukemija, 1 – sarkoma, 1 – nefroblastoma, 1 – minkštųjų audinių sarkoma, 1 – neuroblastoma. Tyrimai buvo atlikti VU Imunologijos institute ir VU vaikų ligoninės Laboratorinės diagnostikos skyriuje. Tyrimui atlikti gautas Bioetikos komiteto leidimas.

Pacientų amžius svyravo nuo 2 iki 17 metų (mediana – 4 m.). Iš viso stebėti 26 karščiavimo epizodai (kai  $T > 38,5$  °C). 18 ligonių buvo po vieną karščiavimo epizodą, 1 ligoniui – 4 epizodai, 2 ligoniams – 2 epizodai. Visiems ligoniams karščiavimo pradžioje buvo neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius  $< 0,5 \times 10^9/l$ ). Karščiavimo epizodai buvo suskirstyti į tris grupes (1 lentelė).

1 lentelė. Tiriamųjų grupių apibūdinimas

Grupė	Apibūdinimas	n	Trukmė, dienos mediana (ribos)
A	Karščiavimo epizodo trukmė ≤ 3 d., kraujo kultūra neigiama	12	1,5 (1–3)
B	Karščiavimo epizodo trukmė ≥ 4 d., kraujo kultūra neigiama	6	5 (4–11)
C	Patvirtinta bakterinė infekcija	8	5 (1–18)

## TYRIMO METODAI

Nuo pirmos karščiavimo paros tris dienas iš eilės buvo skaičiuojama leukograma, nustatoma CRB, PCT, citokinių IL-6 ir IL-8 koncentracijos. Kraujo pasėliai aerobams, anaerobams, grybinei kultūrai buvo imami pirmą karščiavimo parą prieš paskiriant antibakterinį gydymą.

Leukograma skaičiuota automatinio hematologiniu analizatoriumi „Coulter 3700“ („Abbott“, JAV). CRB koncentracija buvo matuojama automatinio biocheminiu analizatoriumi „Cobas Integra 400 plus“ („Roche Diagnostics“, Šveicarija), taikant turbidimetrinį matavimo principą, PCT – automatinio imunologiniu analizatoriumi „MiniVIDAS“ („BioMerieux“, Prancūzija), o citokinių IL-6 ir IL-8 – automatinio imunofermetiniu analizatoriumi „Immulite“ („Siemens Healthcare Diagnostics“, JAV), taikant chemiluminescencinį matavimo principą pagal šių gamintojų rekomendacijas.

## STATISTINĖ ANALIZĖ

Tarp kintamųjų analizei taikytas neparаметrinis Mann–Whitney testas. Rezultatai vertinti kaip statistiškai reikšmingi, kai  $p < 0,05$ . Laboratorinių veiksmų rizikos vertinimo jautrumui ir specifiškumui palyginti naudotos ROC (Receiver Operating Characteristics) kreivės, apskaičiuojant plotą po kreive (Area Under the Curve, AUC). Jeigu AUC vertė mažiau kaip 0,5, žymuo nepasižymi prognostinėmis savybėmis; jei AUC vertė daugiau kaip 0,7, žymuo gali būti naudojamas prognozavimui. Rizikos vertinimo tikslumas nustatytas pagal ROC kreives, išvedus ekvilibriumo tašką, kur susikerta jautrumo ir specifiškumo kreivės. Nustatyta ribinė veiksmų reikšmė („cut-off“) su optimaliu jautrumu ir specifiškumu. Statistinė analizė atlikta naudojant 10-osios versijos SPSS („SPSS Inc.“, JAV) programą.

## REZULTATAI

Visi pacientai buvo įtraukiami į tiriamąsias grupes neutrofilų skaičiui nukritus žemiau  $0,5 \times 10^9/l$ . Iš viso analizuoti 26 febrilinės neutropenijos epizodai.

Atlikus bakteriologinius kraujo pasėlio tyrimus, 8 atvejais (31 proc. epizodų) nustatyta bakterinė flora: gramneigiama (*E.coli* – 2, *Enterobacter sp.* – 1, *Klebsiella sp.* – 1) –

5 pacientams (62 proc. bakteriologiškai teigiamų atvejų), gramteigiama (*S.hominis*, *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*) – 3 pacientams (38 proc.).

Analizuodami CRB koncentraciją (2 lentelė) nustatėme, kad mediana visose tiriamųjų grupėse statistiškai nesiskyrė tiriant serumą tris dienas nuo febrilinės neutropenijos pradžios. Pirmąją karščiavimo dieną nesiskyrė ir PCT koncentracija visose trijose grupėse. Tačiau 2 ir 3 dieną PCT koncentracija reikšmingai didesnė buvo C grupės pacientų kraujo serume: antrą dieną, palyginti su B grupe (3,56 ng/ml ir 0,4 ng/ml, atitinkamai,  $p < 0,02$ ), o trečią dieną koncentracija reikšmingai skyrėsi nuo kitų dviejų grupių (A ir B) serumo PCT rodiklių.

Tirdami uždegiminių citokinių koncentraciją nustatėme, kad pirmąją dieną IL-8 koncentracija buvo gerokai didesnė ilgo karščiavimo B grupės serume, palyginti su A grupės IL-8 koncentracija ( $p < 0,012$ ). Abiejų tirtų citokinių (IL-6 ir IL-8) koncentracija buvo reikšmingai didesnė pirmąją dieną bakterinės infekcijos C grupės serume, palyginti su trumpo karščiavimo A grupės citokinių rodikliais (IL-8 – 868,0 pg/ml,  $p < 0,0016$  ir IL-6 – 409,0 pg/ml,  $p < 0,0007$ ). Antrą dieną reikšmingai skyrėsi A ir C grupės IL-8 koncentracija ( $p < 0,0205$ ). IL-6 koncentracijos mediana antrą stebėjimo dieną nesiskyrė visose tirtose vaikų grupėse. Trečią dieną IL-8 koncentracija skyrėsi visose trijose grupėse: palyginti su A grupės, B ir C grupių koncentracija buvo gerokai didesnė (atitinkamai  $p < 0,0048$  ir  $p < 0,0006$ ). IL-8 koncentracija skyrėsi ir tarp B ir C grupių serumo rodiklių ( $p < 0,0426$ ). IL-6 koncentracija trečią dieną skyrėsi tik tarp B ir C grupių IL-6 koncentracijos ( $p < 0,0360$ ).

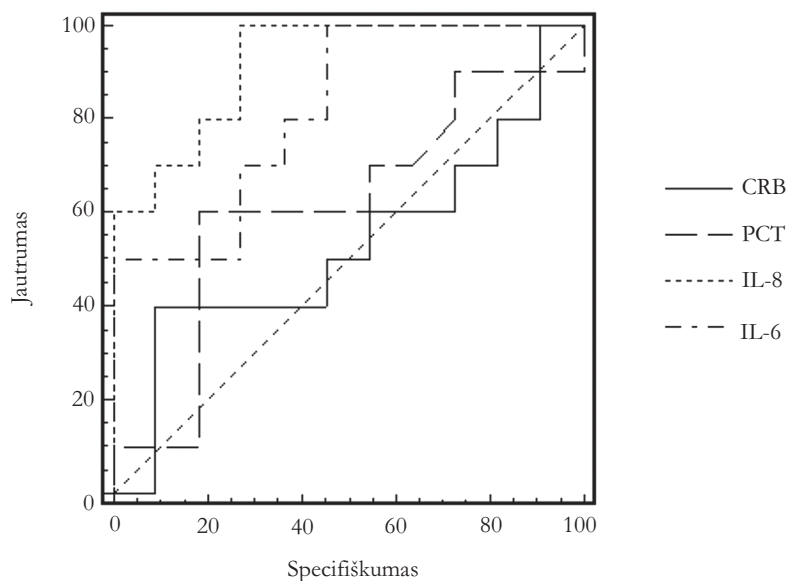
Panaudodami ROC kreivių analizę nustatėme AUC reikšmes: C reaktyvaus baltymo AUC buvo mažiausias ir siekė tik 0,527, PCT – 0,614, IL-6 – 0,818, o IL-8 AUC siekė 0,918 (1 pav.).

Analizuodami pirmos dienos veiksmų jautrumą ir specifiškumą nustatėme, kad CRB ir PCT jautrumas yra mažas, kai ribinės reikšmės atitinkamai yra  $\leq 7,6$  ir  $< 0,4$ . IL-8 jautrumas, kai ribinė reikšmė  $< 191,0$  pg/ml, siekė 100 proc., o specifiškumas – 72,7 proc. (2 pav.). IL-6 jautrumas taip pat buvo 100 proc., kai ribinė reikšmė  $< 61,0$  pg/ml, o specifiškumas – 54,5 proc. (3 pav.).

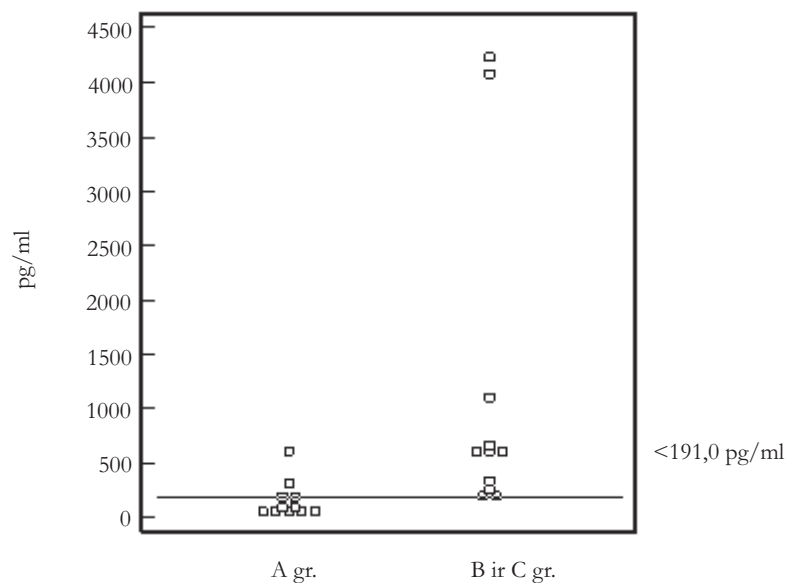
2 lentelė. Uždegiminių veiksnių rodikliai pirmosiomis trimis karščiavimo dienomis

RODIKLIS	Diena	A gr. n=10	B gr. n=6	C gr. n=8	<i>p</i> A/B*	<i>p</i> A/C**	<i>p</i> B/C***
CRB (mediana, ribos, mg/l)	1 d.	51,96 (3,45–242,20)	14,42 (4,13–183,53)	32,83 (4,59–139,8)	0,3676	0,8968	0,3450
	2 d.	90,34 (12,82–165,15)	32,89 (14,49–240,48)	131,235 (10,44–197,49)	0,4923	0,1728	0,2824
	3 d.	76,69 (9,19–110,55)	21,92 (11,59–157,57)	93,59 (51,24–260,36)	0,4559	0,2523	0,1014
PCT (mediana, ribos, ng/ml)	1 d.	0,38 (0,17–2,58)	0,34 (0,05–0,64)	0,465 (0,18–21,86)	0,5622	0,4082	0,3450
	2 d.	0,62 (0,21–7,78)	0,40 (0,05–1,89)	3,565 (0,26–22,84)	0,7925	0,0676	<b>0,0200</b>
	3 d.	0,60 (0,14–3,29)	0,285 (0,05–1,09)	3,28 (0,43–26,05)	0,1810	<b>0,0114</b>	<b>0,0023</b>
IL-8 (mediana, ribos, pg/ml)	1 d.	88,80 (60,30–609,00)	480,50 (204,00–667,00)	868,00 (201,00–4227,00)	<b>0,0120</b>	<b>0,0016</b>	0,1419
	2 d.	118,75 (28,90–382,00)	186,50 (92,70–568,00)	521,00 (116,00– 4530,00)	0,3132	<b>0,0205</b>	0,1079
	3 d.	50,40 (9,65–177,00)	197,00 (80,80–342,00)	472,00 (133,00–6349,00)	<b>0,0048</b>	<b>0,0006</b>	<b>0,0426</b>
IL-6 (mediana, ribos, pg/ml)	1 d.	61,00 (39,20–257,00)	110,00 (65,40–558,00)	409,00 (131,00–1810,00)	0,1135	<b>0,0007</b>	0,0513
	2 d.	52,50 (15,20–193,00)	44,35 (9,04–92,80)	141,75 (13,60–2790,00)	0,3132	0,3154	0,2284
	3 d.	22,0000 (6,28–165,00)	39,45 (10,10–59,40)	156,50 (8,32–5730,00)	0,5287	<b>0,0360</b>	0,0593

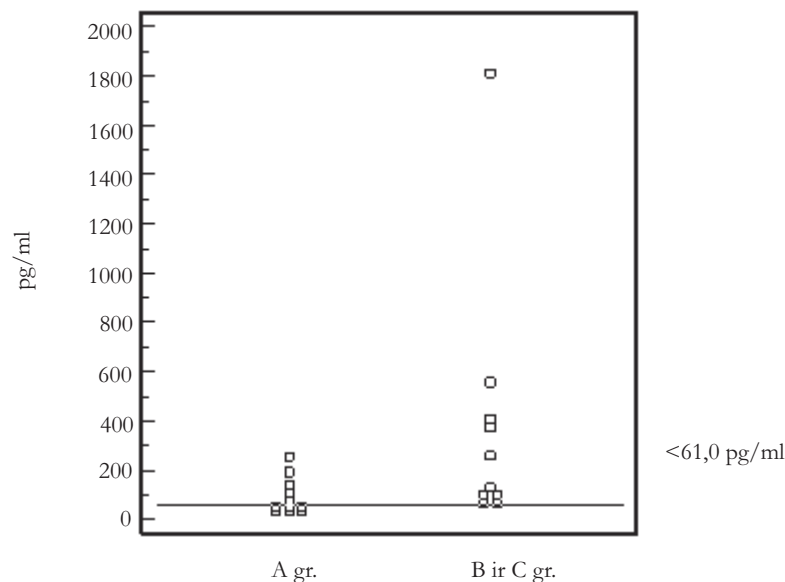
p A/B\* – p reikšmė lyginant A ir B grupių rodiklius  
 p A/C\*\* – p reikšmė lyginant A ir C grupių rodiklius  
 p B/C\*\*\* – p reikšmė lyginant B ir C grupių rodiklius



1 pav. Uždegiminių veiksnių ROC kreivės. Plotas po kreive (AUC):  
 CRB – 0,527, PCT – 0,614, IL-6 – 0,818, IL-8 – 0,918



2 pav. Interleukino-8 koncentracija mažos rizikos bakteriemijai grupėje (A gr.), ilgo karščiavimo (B) ir bakterinės infekcijos (C) grupėje. Interleukino-8 ribinė reikšmė  $<191,0$  pg/ml, tyrimo jautrumas – 100 proc., specifiškumas – 72,7 proc.



3 pav. Interleukino-6 koncentracija mažos rizikos bakteriemijai grupėje (A gr.), ilgo karščiavimo (B) ir bakterinės infekcijos (C) grupėje. Interleukino-6 ribinė reikšmė  $<61,0$  pg/ml, tyrimo jautrumas – 100 proc., specifiškumas – 54,5 proc.

## APTARIMAS

Savo darbe tyrėme uždegiminių veiksnių CRB, PCT ir citokinių IL-8 ir IL-6 koncentraciją bei jos reikšmę nustatant žemos rizikos bakteriemijai grupę prasidėjus febrilinei neutropenijai. Stebint onkohematologinius pacientus su febriline neutropenija būtini ankstyvi bakterinės infekcijos žymenys. Geriausia, kad šie veiksniai būtų nepriklausomi nuo leukocitų skaičiaus ir kitų ligų aktyvumo. Taip pat svarbu, kad šie žymenys padėtų atskirti didelės rizikos epizodus nuo mažos komplikacijų rizikos.

Suskirstę pacientus į tris grupes pagal karščiavimo trukmę ir bakteriologinių tyrimų rezultatus, uždegiminių žymenų koncentraciją matavome tris dienas iš eilės neutrofilams nukritus žemiau  $0,5 \times 10^9/\text{ml}$  ribos ir prasidėjus karščiavimui ( $\geq 38$  °C).

Pirmoji tyrimų diena labai svarbi bakterinės infekcijos rizikos prognozei. Kol laukiama bakteriologinių tyrimų rezultatų, nedelsiant pradedama empirinė plataus poveikio antibiotikų terapija. Bakterinės infekcijos (C) grupėje trimis pacientams (37 proc. grupės tiriamųjų) karščiavimo epizodas truko nuo 1 iki 3 dienų. Todėl karščiavimo trukmės negalima vertinti kaip mažos rizikos prognostinio veiksnio.

Savo darbe stengėmės nustatyti pakankamo jautrumo ir specifiškumo žymenis, pagal kuriuos jau pirmomis stebėjimo paromis galėtume atrinkti pacientus su maža bakterinės infekcijos rizika. Įprastai mūsų ligoninėje, kaip ir daugumoje kitų sveikatos priežiūros įstaigų, sepsio prognostiniai laboratoriniai veiksniai yra CRB ir PCT. Tačiau, mūsų duomenimis, kurie patvirtina ir kitų autorių [7] duomenis, šie

žymenys yra nepakankamo jautrumo. CRB koncentracija didėja per 24 val. veikiant uždegimą skatinantiems citokinams ir yra padidėjusi beveik visais uždegimo ar infekcijų atvejais. Todėl CRB gali būti naudojamas tik uždegiminiam procesui vertinti, tačiau neleidžia nuspėti nei karščiavimo trukmės, nei bakterinės infekcijos rizikos.

Įdomius rezultatus gavo Hatzistilianou ir kt., nustatę, kad vaikams, sergantiems ūmia limfoblastine leukemija su neutropenija, PCT koncentracija yra mažesnė nei vaikams be neutropenijos [8]. Tyrimų metu nustatyta, kad PCT šaltinis gali būti imunoreaktyvios ląstelės kaip ir neutrofilai [9]. Antra vertus, kepenys, kurios yra PCT šaltinis, chemoterapijos metu gali būti pažeistos, todėl hematologiniams pacientams PCT koncentracija gali sumažėti. Hatzistilianou ir kt. nuomone, PCT, kuris yra nesudėtingai nustatomas ir prieinamas klinikinėje praktikoje, gali būti vertingas infekcijos žymuo karščiavimo metu be klinikinų infekcijos požymių [8]. Maža PCT koncentracija gali patvirtinti virusinės ar neišskios kilmės infekciją. CRB yra puikus infekcijos žymuo, bet netinkamas naudoti diferencijuojant bakterinę ir virusinę infekcijas. Nors CRB koncentracija būna mažesnė ne bakterinės infekcijos metu, skirtumas nėra reikšmingas. Be to, PCT koncentracija didėja greičiau nei CRB po bakterinės stimuliacijos, todėl PCT yra svarbesnis žymuo infekcijos pradžioje. Analizuodami ROC kreives nustatėme PCT jautrumo ir specifiškumo pirmenybę, palyginti su CRB.

Pirmos karščiavimo dienos laboratorinių tyrimų rezultatai parodė, kad geriausias mažos rizikos prognostinis žymuo yra IL-8. IL-8 yra chemokinas, reguliuojantis neutrofilų ir makrofagų migraciją į uždegimo vietą. Monocitai ir makrofagai yra pagrindinis IL-8 šaltinis. Šių ląstelių skaičius po chemoterapijos yra ryškiai sumažėjęs, todėl kitos ląstelės tampa pagrindiniu IL-8 šaltiniu. Tai – fibroblastai ir endotelio ląstelės.

IL-8 koncentracija trumpai karščiuojančiųjų grupėje (A) buvo reikšmingai mažesnė, palyginti su ilgai karščiuojančiųjų (B) arba užsikrėtusiųjų bakterine infekcija (C) grupėmis. Savo darbe pritaikę ROC kreivių analizę nustatėme IL-8 ribinę reikšmę, kuriai esant  $<191,0$  pg/ml, tyrimo jautrumas siekia 100 proc., o specifiškumas – 72,7 proc. Palyginome pirmos dienos trumpai karščiuojančiųjų (A) grupės rezultatus su ilgais karščiuojančiųjų (B) ir pacientų su bakterine infekcija (C) grupių rezultatais. Taigi jei IL-8 koncentracija bus  $<191,0$  pg/ml, galima prognozuoti, kad pacientas pateks į mažos rizikos bakteriemijai grupę.

IL-6 koncentracijos analizės rezultatai buvo panašūs. Lygindami pirmos dienos trumpai karščiuojančiųjų (A) grupės rezultatus su kitų dviejų grupių (B ir C) rezultatais nustatėme, kad, esant ribinei vertei  $<61,0$  pg/ml, tyrimo jautrumas yra 100 proc. Deja, šio žymens specifiškumas yra mažesnis ir siekia tik 54,5 proc. Taigi jei koncentracija IL-6

serume bus  $<61$  pg/ml, galima prognozuoti, kad pacientas pateks į mažos rizikos bakteriemijai grupę.

Pirmąją dieną vertinant bakterinės infekcijos riziką kaip prognostiniai veiksniai galėtų būti IL-6 arba IL-8. Mūsų duomenimis, šių uždegiminių citokinų koncentracijos mediana buvo reikšmingai didesnė bakterinės infekcijos grupėje (C), palyginti su trumpai karščiuojančiųjų grupe (A). Carcillo ir kt. duomenimis, IL-6 koreliuoja su uždegiminio atsako sunkumu, bet nėra specifinis bakterinei infekcijai [10]. Tačiau naudojant žymenų kombinaciją galima gauti didesnę tyrimų jautrumą ir specifiškumą. Pvz., infekcijos riziką perdisonuojantys veiksniai su pakankamu jautrumu ir specifiškumu febrilinės neutropenijos metu gali būti PCT ir IL-8.

Lehrnteicher ir kt. nustatė, kad IL-6 arba IL-8 gali būti svarbūs infekcijos žymenys karščiuojantiems vaikams, sergantiems vėžiu su neutropenija [11]. IL-6 ir IL-8 koncentracija yra didesnė pacientams su bakteremija, sukelta gramneigiamos ar grybinės infekcijos, nei pacientams su febrilinais epizodais be aiškios priežasties. Mūsų darbe atliktus bakteriologinius tyrimus, dažniausiai sukėlėjai priklausė gramneigiamai infekcijai (62 proc.). Tačiau dėl mažos imties neatlikome analizės, vertinant uždegiminių veiksnių reikšmę gramteigiamos ir gramneigiamos infekcijos atveju ir nustatant prognostinius veiksniai.

De Bont ir kt. nustatė, kad IL-6 ir IL-8 koncentracija koreliuoja tarpusavyje [12]. Engel ir kt., palyginę PCT ir IL-8 koncentracijas, nustatė, kad IL-8 yra jautresnis ir specifiškesnis žymuo nei prokalcitoninas prognozuojant gramneigiamą bakteremiją [13]. Priešingai, Fleischhack ir kt. duomenimis, PCT yra tinkamesnis žymuo karščiuojantiems vėžiu sergantiems pacientams nei IL-6, IL-8 ar CRB [14]. Wong ir kt. nustatė, kad IL-8, kai jo koncentracija 220 pg/ml ar mažesnė, pirmą parą vaikams yra puikus mažos rizikos septinio šoko prognostinis žymuo [15].

Kadangi bakteriologinių tyrimų atsakymai dažniausiai pateikiami po 2–3 parų, vertinant bakterinės infekcijos riziką svarbūs ir kitų parų laboratorinių tyrimų rezultatai. Pirmąją stebėjimo dieną svarbu nustatyti mažos rizikos bakteriemijai grupę, tuo tarpu vėliau reikalingi infekciją predisponuojantys veiksniai. Šiuo atveju naudingi gali būti PCT rutininiai tyrimai. Mes nustatėme, kad antrą ir trečią stebėjimo dieną reikšmingai didesnė PCT koncentracijos mediana buvo bakterinės infekcijos grupės vaikų serume: antrą dieną, palyginti su B grupės serumo rodikliais, ir trečią dieną, palyginti su A ir B vaikų grupių serumo rodikliais. Uys ir kt., nustatant infekcijos riziką pacientams su febriline neutropenija, analizavo PCT, IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, CRB, serumo amiloido A baltymo duomenis [16]. Šių tyrėjų nuomone, PCT yra specifinis ir jautrus sunkios bakterinės infekcijos žymuo ir koreliuoja su MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer –

Daugianacionalinė vėžio palaikomojo gydymo asociacija) pacientų atrankos sistema. Panaši buvo ir Hatzistilianou bei kt. nuomonė, kurie vaikams, sergantiems ūmia limfoblastine leukemija su neutropenija, palyginę PCT, CRB, IL-1beta, IL-8, TNF-alfa ar sTNFRII duomenis, nustatė, kad PCT yra geriausias žymuo vertinant bakterinę ir virusinę infekciją pirmąjį karščiavimo parą [8].

Mūsų duomenimis, geriausias bakterinės infekcijos žymuo yra IL-8, kurio koncentracijos mediana antrą stebėjimo dieną buvo reikšmingai didesnė bakterinės infekcijos grupėje, palyginti su trumpai karščiavusiųjų grupe, o trečią dieną – palyginti su abiem grupėmis, kurių pacientams bakteriologinio tyrimo rezultatas buvo neigiamas.

Infekcija pacientams su neutropenija gali būti sunkiai diagnozuojama. Netinkamai gydoma infekcija gali tapti mirties priežastimi, todėl ankstyva diagnozė yra labai svarbi. Mažos bakteriemijos rizikos pacientai gali būti gydomi geriamaisiais antibiotikais ir greičiau išrašomi iš ligoninės arba apskritai nehospitalizuojami. Antra vertus, didelės rizikos grupei priskiriamiems pacientams būtinas ankstyvos diagnozės tolesnis patvirtinimas, profilaktinė antibiotikoterapija, ilgesnė hospitalizacija.

## IŠVADOS

Apibendrinus duomenis galima daryti išvadą, kad geriausias mažos rizikos bakteriemijai grupės žymuo yra IL-8, o bakterinę infekciją predisponuojantys veiksniai yra IL-8 ir PCT. CRB rodiklis yra nepakankamai jautrus. Manome, kad mūsų tirtas žymuo – IL-8 – galėtų būti taikomas klinikinėje praktikoje kaip rutininis laboratorinis tyrimas, tuo labiau kad šio interleukino koncentracija gali būti matuojama automatiniais imunologiniais analizatoriais, kurie yra daugelyje klinikinių laboratorijų.

Darbą rėmė Lietuvos mokslo ir studijų fondas.

## LITERATŪRA

1. Crokaert F. Febrile neutropenia in children. *Int J Antimicrob Agent.* 2000; 16: 173–7.
2. Armstrong D, Young LS, Meyer RD, Blevins AH. Infectious complications of neoplastic disease. *Medical Clinics of North America.* 1971; 55: 729–45.
3. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106: 2258–66.
4. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77: 791–7.
5. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 919–924.
6. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy – induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1296–202.
7. Persson L, Engervall P, Magnuson A, Vikerfors T, Söderquist B., Hansson LO, et al. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis.* 2004; 36: 365–71.
8. Hatzistilianou M, Reklaiti A, Athanassiadou F, Catriu D. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukemia. *Inflamm Res.* 2009 Oct 6.
9. Hitoglou-Hatzi S, Hatzistilianou M, Gougoustamou D, Rekliti A, Agguridaki Ch, Athanassiadou F, et al. Serum adenosine deaminase and procalcitonin concentrations in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Exp Med.* 2005; 5: 60–5.
10. Carcillo JA, Planquois JMS, Goldstein B. Early Markers of infection and sepsis in newborns and children. *Adv Sepsis.* 2006; 5:118–25.
11. Lehrnbecher T, Venzon D, de Haas M, Chanock S, Kuhl J. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 414–9.
12. De Bont ESJM, Vellenga E, Swaanenburg JCJM, Fidler C, Visser-Van Brummen PJ, Kamps WA. Plasma IL-8 and IL-6 levels can be used to define a group with low risk of septicemia among cancer patients with fever and neutropenia. *Brit J Haematol* 1999; 107: 375–80.
13. Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with Interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 185–9.
14. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, Hasan C, Bode U. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumor necrosis factor receptor II. *Br J Haematol* 2000; 111: 1093–102.
15. Wong HR, Cvijanovich N, Wheeler DS, Bigham MT, Monaco M, Odoms K, et al. Interleukin-8 as a stratification tool for interventional trials involving pediatric septic shock. *Am J Res Crit Care Med.* 2008; 178: 276–82.
16. Uys A, Rapoport BL, Fickl H, Meyer PW, Anderson R. Prediction of outcome in cancer patients with febrile neutropenia: comparison of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer risk-index score with procalcitonin, C-reactive protein, serum amyloid A, and interleukins-1β, -6, -8 and -10. *Euro J Cancer Care.* 2007; 16: 475–83.

*Gautas 2010 m. sausio 14 d., aprobuotas 2010 m. kovo 2 d.  
Submitted January 14, 2010, accepted March 2, 2010.*