

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO
A LÉKAŘSKÁ FAKULTA
MASARYKOVY UNIVERZITY



**KLINIKA DĚTSKÉ
ANESTEZIOLOGIE
A RESUSCITACE**

Časná diagnostika sepse u pediatrických pacientů

P.Dominik¹, M.Fedora¹, J.Klučka¹, M.Kratochvíl¹, P.Štourač¹, J.Blatný², P.Ovesná³

¹ Klinika dětské anesteziologie a resuscitace FN Brno, ² Oddělení dětské hematologie a biochemie FN Brno,

³ Institut biostatistiky a analýz LF MU

 **FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO**

**M U N I
M E D**

Obecné předpoklady studie

- Sepsis je stále jednou z hlavních příčin úmrtí na jednotkách intenzivní péče
- Mortalita septických stavů na PICU je stále vysoká
- Přestože stále lépe rozumíme patofysiologii sepsis, dodnes neexistuje spolehlivá metoda pro její rychlou diagnostiku
- **Správná a rychle stanovená diagnóza je podmínkou optimální a včasné léčby, vede k prevenci zhoršení orgánové dysfunkce a tím ke snížení mortality i morbidity**
- Obtížné rozlišení mezi SIRS - syndrom systémové zánětlivé odpovědi organismu, který může být vyvolán infekcí (sepsí), ale také neinfekčními příčinami (trauma, stres, popáleniny, zástava oběhu)
- SIRS pacienti mají velké riziko rozvoje orgánové dysfunkce, nemá obecně akceptovaný klinický nebo laboratorní parametr, který umožní odlišit spolehlivě sepsi od SIRS

Sepse, SIRS a biomarkery

- Biomarker je měřitelný ukazatel klinického stavu pacienta, který lze přesně a reprodukovatelně měřit
- Jsou užitečné pro diagnostiku, prognózu, včasné rozpoznání onemocnění, orgánové dysfunkce, vhodnou léčbu (teranostika)
- Nejčastější biomarkery používané v praxi a citované ve studiích jsou PCT, CRP, IL-6, Presepsin, CD64, sTREM 1 a LBP
- Critical Care – 50 biomarkerů ([T.Barichello](#):Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis—a narrative review)
- Hledají se nové, účinné, **rychle dostupné a levné** objekty laboratorního zájmu s vysokou senzitivitou a specificitou pro diagnostiku sepse/SIRS.
- Biomarkery s touto charakteristikou by mohly splňovat **3 parametry**, které jsou součástí rutinního vyšetření krevního obrazu

KO + diferenciální rozpočet bílých krvinek

Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, Brno 62500

Pracoviště : Hematologická laboratoř ODHB

Č.žád.:2025490593

VÝSLEDEK VYŠETŘENÍ Z HEMATOLOGIE

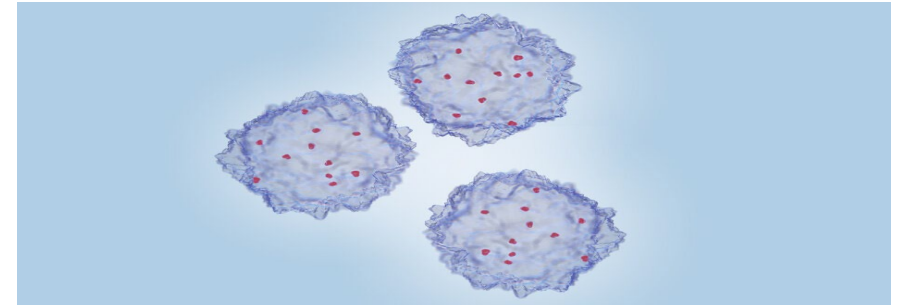
Pacient: [REDACTED]

Datum a čas odběru: 26.02.2023 05:39

Termín: S Dg:

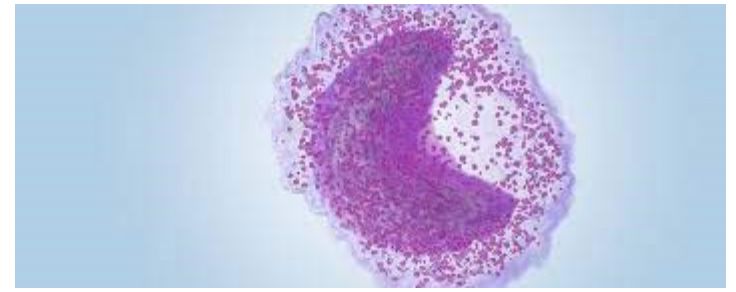
Vyšetření	Hodn.Výsl.	Jedn.	Meze/koment.
IPF%	<. >	3.4	% (1.1 - 6.1)
IPF	< >	21.5	x10 ⁹ /L
H-IPF	<. >	1.1	% (1.1 - 6.1)
Leukocyty	<H >	16.03	x10 ⁹ /L (4.5 - 13.5)
Erytrocyty	<. >	4.24	x10 ¹² /L (4 - 5.2)
Hemoglobin	<L >	97.0	g/L (115 - 155)
Hematokrit	<L >	0.310	L/L (0.35 - 0.45)
Střední objem ERY	<L >	73.3	fL (77 - 95)
Trombocyty	<VH >	633.0	x10 ⁹ /L (150 - 450)
Str.množství HGB v E	<L >	22.9	pg (25 - 33)
Prům.koncent.HGB v E	<. >	312.0	g/L (310 - 370)
Šíře distribuce ERY	<VH >	24.3	% (11.5 - 14.5)
Střední objem PLT	<. >	9.90	fL (7.8 - 11)
Trombocytový hematok	<VH >	6.10	mL/L (1.2 - 3.5)
Šíře distribuce PLT	<. >	11.10	fL (9 - 17)
Neutrofily %	<H >	71.60	% (43 - 67)
Lymfocyty %	<L >	17.90	% (28 - 49)
Monocyty %	<. >	7.60	% (0 - 8)
Eosinofily %	<. >	2.30	% (0 - 4)
Basofily %	<. >	0.20	% (0 - 2)
Nezrale granulocyty	<H >	0.40	% (0 - 0.3)
Normoblasty %	<H >	0.10	% (0 - 0)
Neutrofily	<H >	11.47	x10 ⁹ /L (1.9 - 9.1)
Lymfocyty	<. >	2.87	x10 ⁹ /L (1.3 - 6.6)
Monocyty	<H >	1.22	x10 ⁹ /L (0 - 1.1)
Eosinofily	<. >	0.37	x10 ⁹ /L (0 - 0.5)
Basofily	<. >	0.03	x10 ⁹ /L (0 - 0.3)
Nezrale granulocyty	<H >	0.07	x10 ⁹ /L (0 - 0.04)
Normoblasty	<H >	0.01	x10 ⁹ /L (0 - 0)

Frakce nezralých destiček (Immature platelet fraction–IPF)



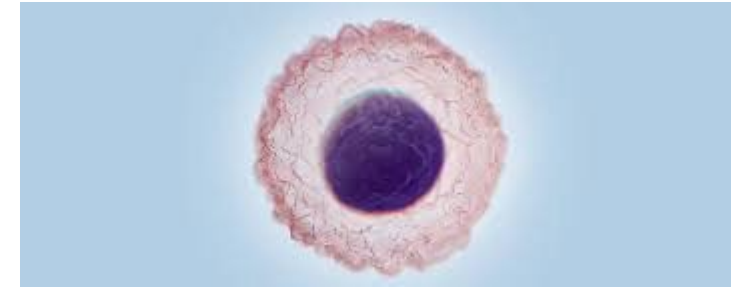
- IPF je ukazatelem produkce trombocytů, informuje o aktivitě megakaryocytů v kostní dřeni a o životnosti trombocytů
- Klíčová role destiček v při odpovědi organismu na infekci.
- IPF koreluje se závažností septického stavu a je významně vyšší u pacientů s těžkou sepsí a septickým šokem (Enz Hubert RM et al: Association of the immature platelet fraction with sepsis diagnosis and severity. *Scientific Reports* 2015; 5: 8019. DOI: 10.1038/srep08019)
- U kriticky nemocných pacientů se IPF zvyšuje ještě předtím, než je sepse klinicky manifestní (De Blasi, Immature platelet fraction in predicting sepsisin critically ill patients, *Intensive Care Med* (2013) 39:636–643)
- **Pediatrická populace** – potvrzují data, vhodný a použitelný biomarker v odlišení septických a neseptických pacientů (Dilek Turkmen et all: Comparison of the value of immature reticulocyte and immature platelet in the diagnosis of sepsis, *Pediatrics International* (2022) 64, e14882)

Počet nezralých granulocytů (Immature granulocytes – IG)



- Existuje několik forem nezralých neutrofilů v kostní dřeni, IG nejsou u zdravých jedinců přítomny v periferní krvi
- Jejich přítomnost považována za významně zvýšenou aktivaci kostní dřeně, jak je vidět u sepse
- Zvýšený počet IG má lepší schopnost odlišit infekci než CRP, LBP a IL-6, zvláště v prvních 48 hodinách od začátku SIRS (Nierhaus et al.:Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis)
- Hladina nezralých neutrofilů korelovala se závažností stavu a predikovala zhoršení stavu pacienta (Mare et al.:The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation.)

Počet jaderných červených krvinek (Nucleated red blood cells – NRBC)



- NRBC jsou normálním nálezem v periferní krvi plodu a novorozence
- Po novorozeneckém období **nejsou** v periferní krvi přítomny
- NRBC odráží hypoxické i zánětlivé poškození
- U kriticky nemocných dospělých je přítomnost NRBC silným prediktorem mortality
- Absence studií s prognostickou úlohou NRBC u dětí

Časná diagnostika sepse - metodologie

- Observační prospektivní unicentrická studie
- Clinical trails
- Souhlas Etické komise FN Brno, informovaný souhlas

- **Pacienti - indikační kritéria:**
 - ✓ Pacienti přijatí na KDAR s předpokládanou dobou pobytu delší než 48 hodin od 12/2019

- **Pacienti - vylučovací kritéria:**

Pacienti mladší 28 dnů, pacienti léčení s onkologickou diagnózou, imunosupresivní nebo imunostimulační léčbou, pacienti se známou trombocytopenií a/nebo trombocytopatií a pacienti po orgánové transplantaci

Časná diagnostika sepse - metodologie

- Studie probíhá výhradně na KDAR FN Brno
- Při příjmu závažnost celkového stavu pomocí Pediatric Risk of Mortality Score (PIM3), denně přítomnost multiorgánového selhání pomocí PELOD-2
- Pacienti zařazeni do kategorií podle klinického stavu (bez SIRS, SIRS, sepse, těžká sepse a septický šok) - vyšetřeny sledované parametry: IG, IPF, NRBC (KO+dif) CRP, PCT, Presepsin a laktát
- Klinické kategorie, stupeň orgánové dysfunkce každý den do 7. dne
- **Biomarkery vyšetřovány 1.,3.,5. a 7. den hospitalizace**
- Diagnostická ani léčebná péče se u pacientů zařazených do studie se neliší od rutinně prováděné péče

Cíle studie

1. Zjistit, jestli je počet nezralých granulocytů (**immature granulocytes** – IG) vhodným časným diagnostickým markerem sepse
2. Zjistit, jestli je frakce nezralých destiček (**immature platelet fraction** – IPF) vhodným časným diagnostickým markerem sepse
3. Zjistit, jestli existuje korelace mezi počtem jaderných červených krvinek (**nucleated red blood cells** – NRBC) a mortalitou dětí na jednotce intenzivní péče

Časná diagnostika sepse – výsledky

- Celkem bylo za období 12/2019 – 9/2022 zařazeno 90 dětí splňujících inkluzní kritéria
- 54 (60%) chlapců a 36 (40%) dívek s mediánem věku 9,4 let
- Primární diagnózy byly různé, nejčastější byly respirační (26 %) a neurologické (22 %)
- Klinický stav při příjmu - **NEINFEKČNÍ 57 %**
INFEKČNÍ 43 %
- Zemřelo 12 (13 %) dětí, z nich 7 během prvních 7 dnů

Laboratorní parametry vstupně – infekční vs. neinfekční pacienti

Vstupní charakteristiky pacientů a laboratorní hodnoty dle stavu při příjmu

Characteristic	Overall, N = 90 ¹	SIRS při příjmu, N = 51	Sepsis při příjmu, N = 39	p-value ²
PELOD2 skóre, Median (IQR)	6.0 (5.0 – 8.0)	6.0 (4.0 – 7.5)	6.0 (5.0 – 8.5)	0.16
PELOD2 pravděpodobnost Median (IQR)	0.02 (0.01 – 0.06)	0.02 (0.01 – 0.05)	0.02 (0.01 – 0.07)	0.16
Sum	11.28	6.34	4.94	
UPV, n (%)	82 (91)	48 (94)	34 (87)	0.29
IG (abs.), Median (IQR)	0.09 (0.04 – 0.19)	0.07 (0.04 – 0.11)	0.10 (0.08 – 0.20)	0.008
Unknown	1	1	0	
IG (%), Median (IQR)	0.80 (0.40 – 1.30)	0.60 (0.30 – 0.90)	1.10 (0.60 – 1.65)	<0.001
Unknown	1	1	0	
IPF, Median (IQR)	6.5 (4.5 – 11.1)	5.6 (4.2 – 9.9)	9.2 (6.4 – 12.8)	0.005
Unknown	9	4	5	
NRBC (abs.), Median (IQR)	0.000 (0.000 – 0.010)	0.000 (0.000 – 0.005)	0.000 (0.000 – 0.010)	0.020
NRBC (abs.), n (%)				0.023
0	58 (64)	38 (75)	20 (51)	
>0	32 (36)	13 (25)	19 (49)	
CRP (mg/l), Median (IQR)	34 (1 – 109)	4 (1 – 44)	96 (35 – 160)	<0.001
PCT (ng/ml), Median (IQR)	1 (0 – 5)	0 (0 – 2)	3 (1 – 13)	<0.001
Presepsin (pg/ml), Median (IQR)	258 (116 – 506)	160 (79 – 354)	366 (236 – 726)	<0.001
Unknown	8	5	3	
Laktát (mmol/l), Median (IQR)	2.2 (1.3 – 4.5)	2.0 (1.3 – 3.0)	3.0 (1.5 – 5.6)	0.058
Délka hospitalizace na ARO, Median (IQR)	6.0 (4.0 – 10.0)	6.0 (4.0 – 10.2)	6.0 (4.0 – 8.8)	0.66
Unknown	12	7	5	
Exitus, n (%)	12 (13)	7 (14)	5 (13)	0.90
Exitus během 7 dnů, n (%)	7 (7.8)	4 (7.8)	3 (7.7)	>0.99

¹n (%); Median (IQR); Range

²Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

Laboratorní parametry vstupně a jejich změna v čase podle klinického stavu

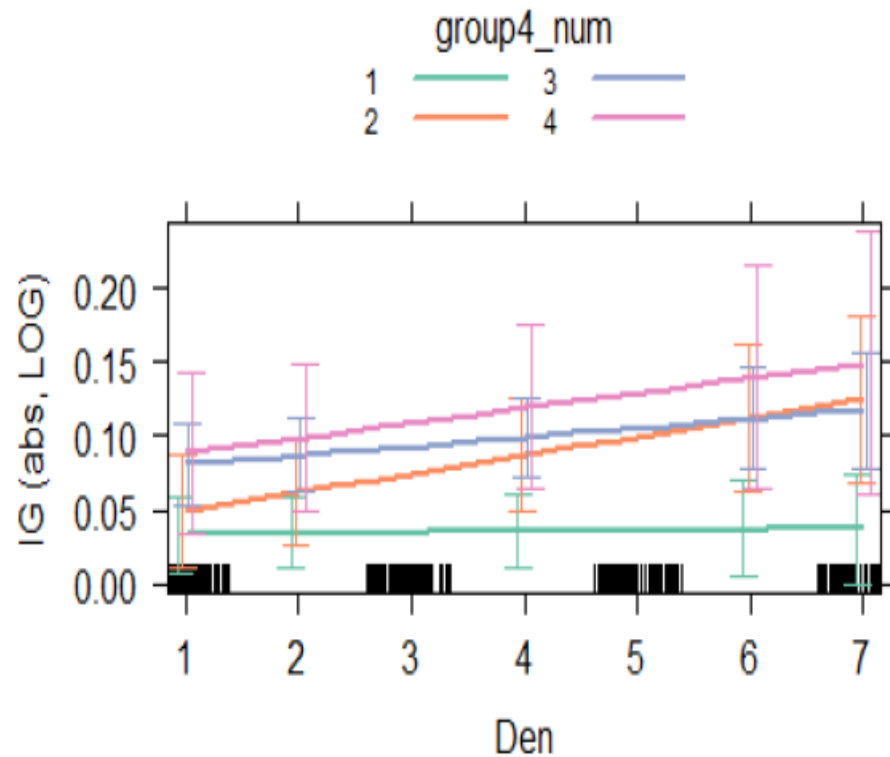
- Další část už je z pohledu predikce zajímavější, jelikož jsou pacienti rozděleni nejen dle klinického stavu při příjmu, ale také dle toho, jak se u nich klinický stav vyvíjel

4 skupiny:

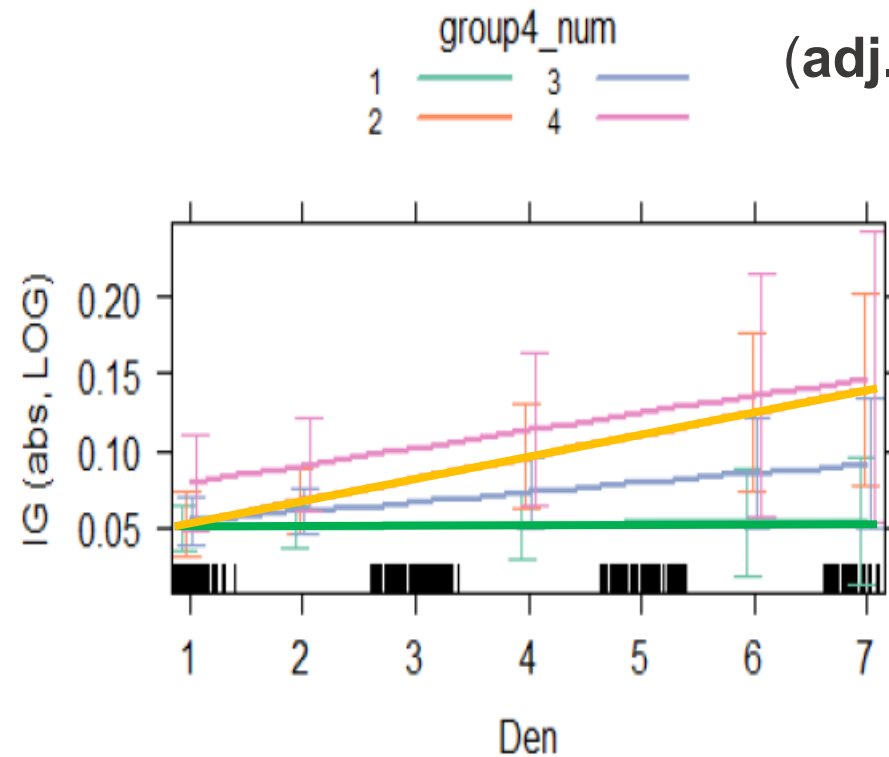
- Pacienti bez sepse při příjmu a nezhoršili se (N 34)
- Pacienti bez sepse při příjmu a zhoršili se do sepse (N 17)
- Pacienti se sepsí při příjmu a zlepšili se (N 31)
- Pacienti se sepsí při příjmu a zhoršili se (N 8)

Výsledky – laboratorní parametry, klinika v čase - IG

Ic Změna v IG (abs, LOG): P=0.243



Změna v IG (abs, LOG): adjP=0.189



v

(adj.p=0.073)

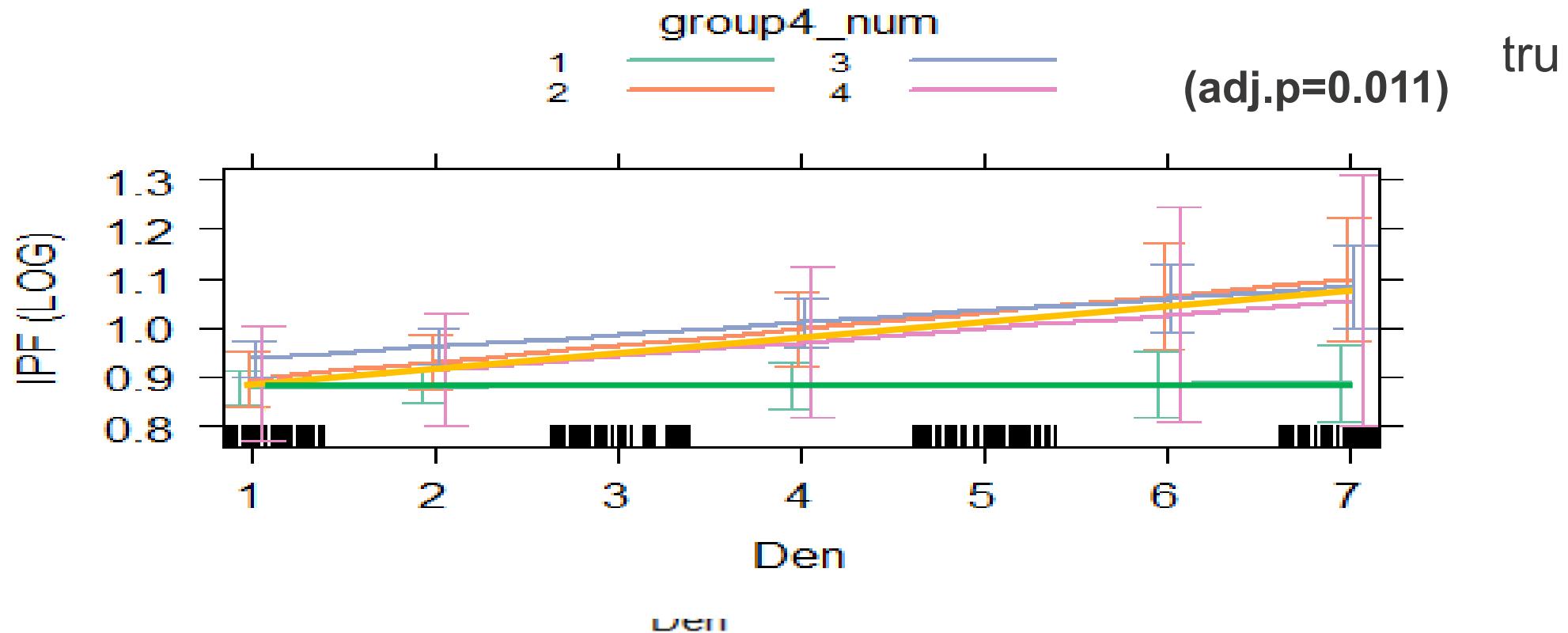
vU

Den

Výsledky – laboratorní parametry, klinika v čase - IPF

I

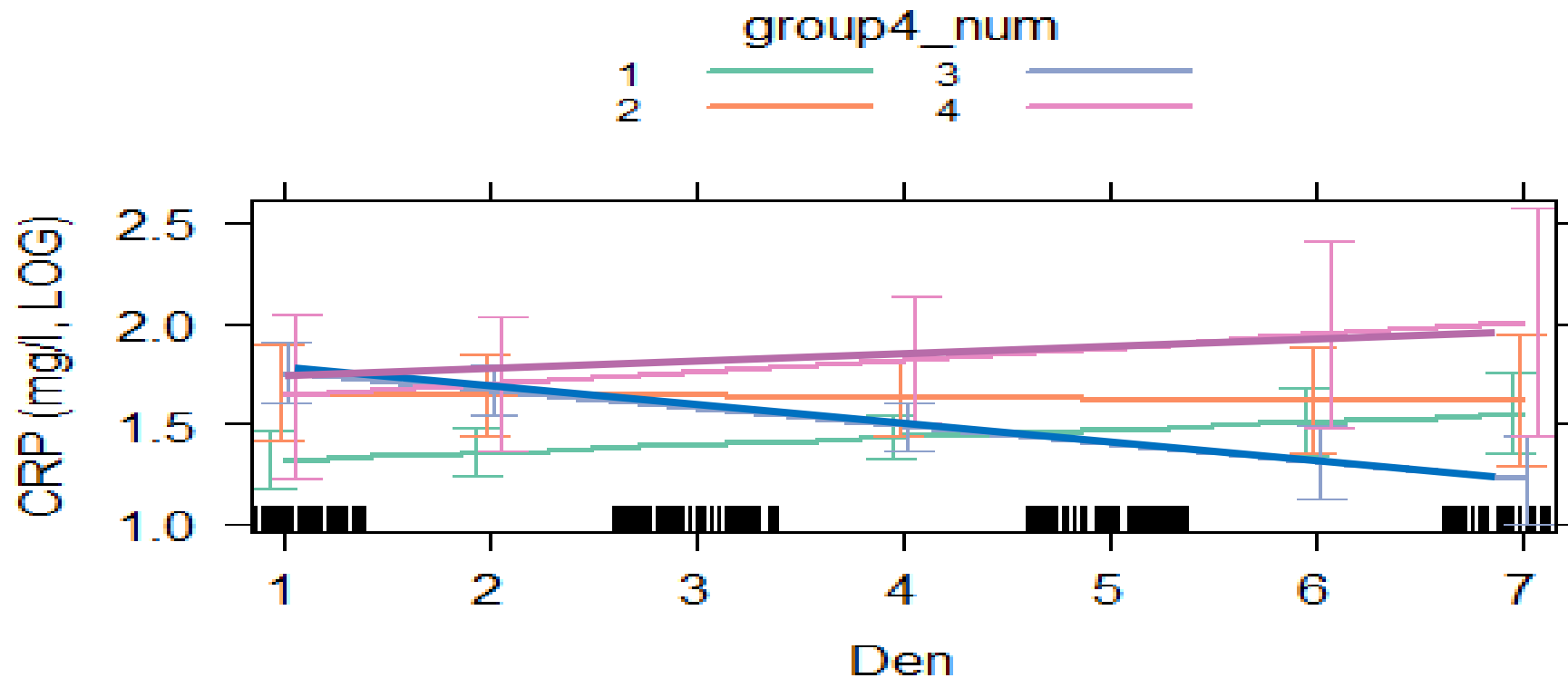
Změna v IPF (LOG): adjP=0.026



Výsledky – laboratorní parametry, klinika v čase - CRP

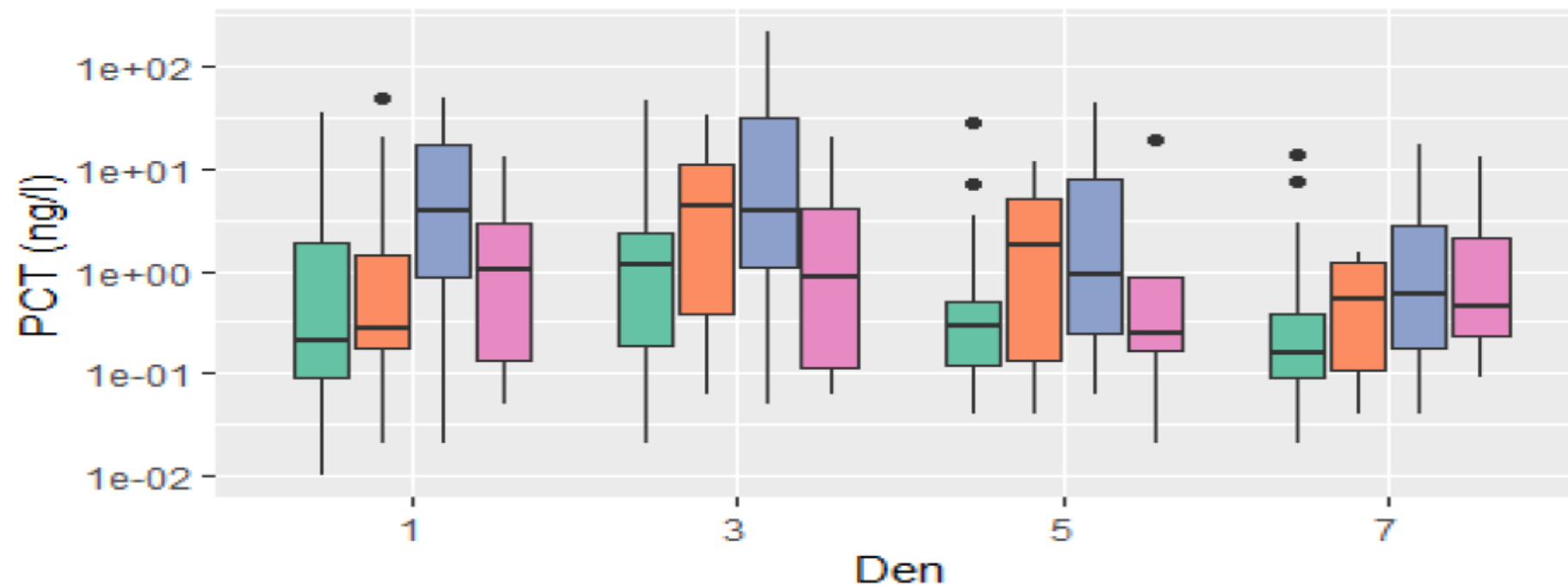
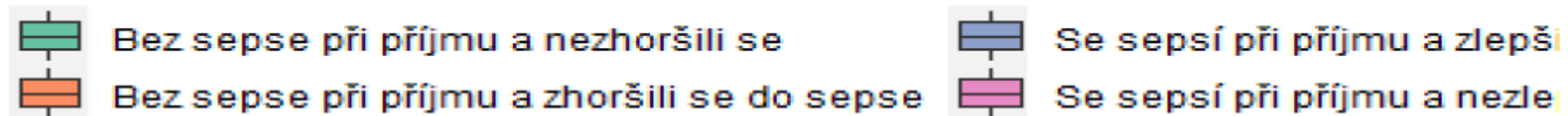
Změna v CRP (mg/l, LOG): adjP=0.002

- -
- stavu
í se



Výsledky – laboratorní parametry, klinika v čase - PCT

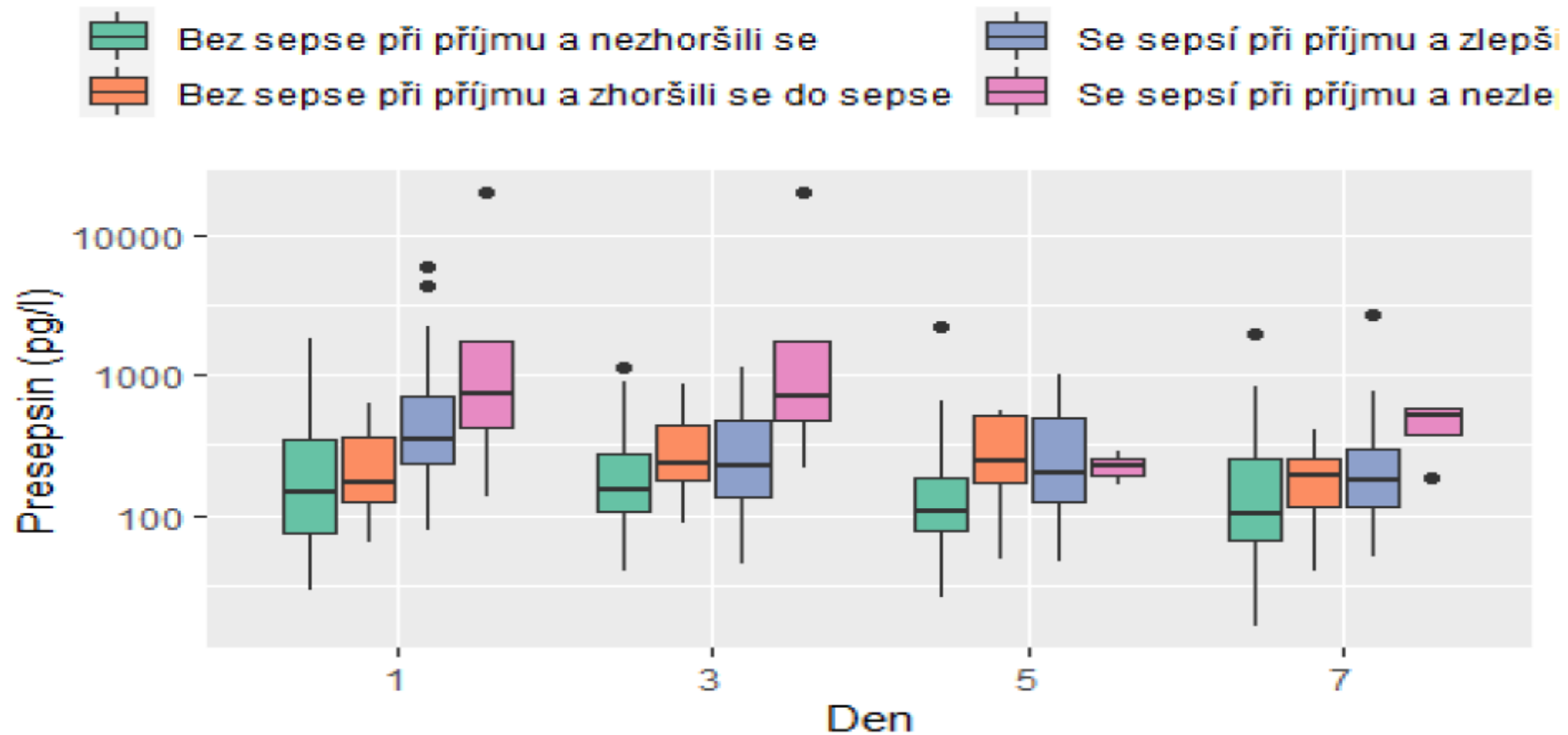
PCT



3

Výsledky – laboratorní parametry, klinika v čase - Presepsin

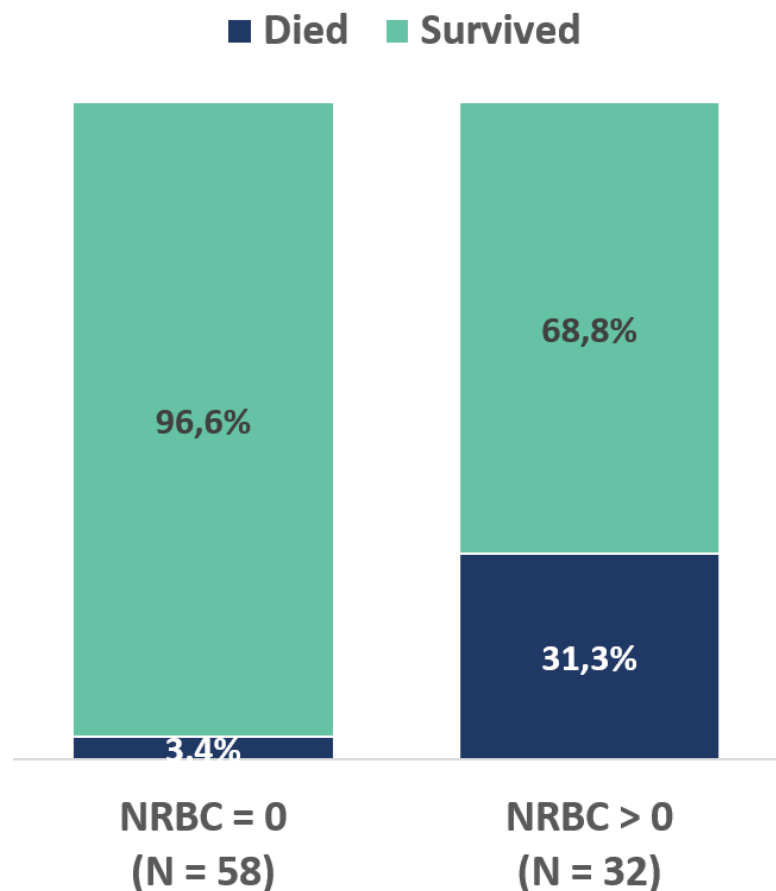
Presepsin



Hodnocení mortality

- Celkem v souboru 90 dětí, zemřelo 12
- Častěji to byly mladší děti (median IQR 9.7 vs. 2.5 roků)
- Ukazatel PIM3 a PELOD2 byl u zemřelých významně vyšší
- Zemřelí měli vyšší **NRBC a laktát** (vstupně)

NRBC a mortalita



Korelace mezi sledovanými parametry a mortalitou celého souboru

	Survived, N = 78	Died N = 12	p-value ¹
IG (abs.)	0.08 (0.04 – 0.16)	0.20 (0.07 – 0.34)	0.091
IG (%)	0.70 (0.40 – 1.10)	1.25 (0.65 – 1.55)	0.25
IPF	6.4 (4.6 – 10.8)	9.7 (3.6 – 11.3)	0.86
NRBC (abs.)	0.000 (0.000 – 0.010)	0.010 (0.010 – 0.015)	<0.001
NRBC (abs.)			<0.001
0	56 (72)	2 (17)	
>0	22 (28)	10 (83)	
CRP (mg/l)	34 (2 – 114)	22 (1 – 47)	0.32
PCT (ng/ml)	1 (0 – 7)	0 (0 – 1)	0.12
Presepsin (pg/ml)	250 (112 – 490)	466 (360 – 5,379)	0.16
Lactate (mmol/l)	2.0 (1.2 – 3.6)	6.8 (3.9 – 14.5)	<0.001

¹Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test

NRBC v čase a mortalita

- Stagnující nebo zvyšující se hodnoty NRBC v průběhu časové osy patrné ve skupině **zemřelých pacientů na rozdíl od skupiny přeživších**

Characteristic	Exitus: 0					Exitus: 1				
	1, N = 78	3, N = 78	5, N = 77	7, N = 68	p-value ¹	1, N = 12	3, N = 12	5, N = 8	7, N = 7	p-value ²
NRBC (abs.), n					0.51					0.023
(%)										
0	56 (72)	60 (77)	60 (78)	56 (82)		2 (17)	0 (0)	0 (0)	2 (50)	
>0	22 (28)	18 (23)	17 (22)	12 (18)		10 (83)	12 (100)	7 (100)	2 (50)	

¹Pearson's Chi-squared test

²Fisher's exact test

Závěr

- Prokázán statisticky významný rozdíl hladin **IPF, IG** (stejně jako ostatních biomarkerů) mezi septickými a neseptickými pacienty při příjmu
- Na hodnoceném souboru se nepodařilo nalézt marker a jeho hodnotu cut-off, který by v předstihu dokázal predikovat klinický stav dětských pacientů přijatých na ARO s předpokládanou délkou pobytu alespoň 48 hodin
- Avšak u absolutního počtu IG a IPF byl sledován významný rozdíl ve vývoji těchto parametrů během sedmidenního sledování, který koreluje s vývojem klinického stavu

Závěr

- **Nízké vstupní hodnoty IPF a nadále nízké hodnoty během prvního týdne hospitalizace zvyšují pravděpodobnost, že se pacient nezhorší do sepse – NEGATIVNÍ PREDIKCE**
- **Vyšší vstupní hodnoty NRBC predikují riziko úmrtí (bez ohledu na klinický stav při příjmu)**
- **Přetrvávající pozitivita NRBC v průběhu času je prognosticky nepříznivá**

Děkuji za pozornost



25.11.2023 XV. Konference AKUTNE.CZ

KDAR, FN Brno a LF MU
dominik.petr@fnbrno.cz