



Введення новонароджених з підозрою на ранній неонатальний сепсис *ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА ПИТАННЯ*



Клименко Т.М

*Доктор мед. наук ,
професор,
зав. кафедри неонатології ХМАПО*

Проблемні питання діагностики раннього неонатального сепсису



- **Неонатальний сепсис залишається важливою причиною захворюваності та смертності новонароджених.**
- **Діагностика НС утруднюється неспецифічністю клінічної картини і недостатньою точністю більшості додаткових методів обстеження.**
- **Сучасний діагноз сепсису ґрунтується на результатах бактеріологічного дослідження крові і ліквору.**
- **Небактеріологічні діагностичні тести (СРБ), є корисним для ідентифікації дітей з низьким ризиком інфікування.**
- **Основною умовою ефективного лікування новонароджених із сепсисом є своєчасно призначена раціональна АБТ.**
- **Імунотерапія з використанням полівалентного ВВИГ знижує смертність і покращувати якість виживання у групі дітей з терміном гестації 26-29 тиж.**
- **Важливим резервом зменшення летальності у випадках неонатального сепсису є своєчасна діагностика й інтенсивна терапія**

Частота НС (ВООЗ) составляет
**0,1-0,2 % среди доношенных,
среди недоношенных 1,0-1,5 %.**

В ОИТН частота раннего неонатального сепсиса
составляет **до 14 %.**

Роль сепсиса в структуре причин смерти детей с
весом 1000 г в 15-20 раз больше, чем у
доношенных.

Среди детей с ЭНМТ сепсис является причиной
смерти в **33 %** случаев.



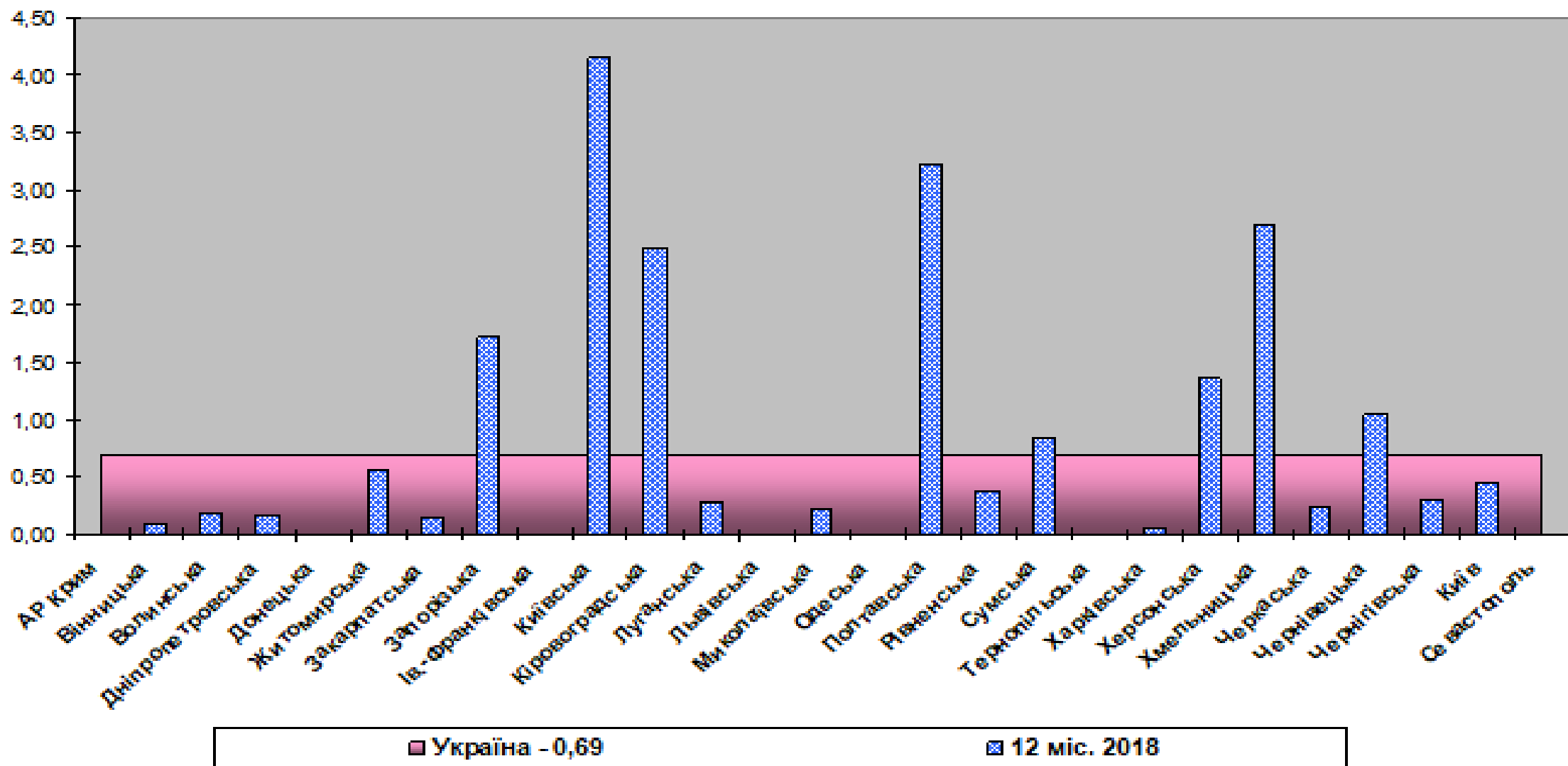
Захворюваність на неонатальний сепсис 2014-2018 рр Україна

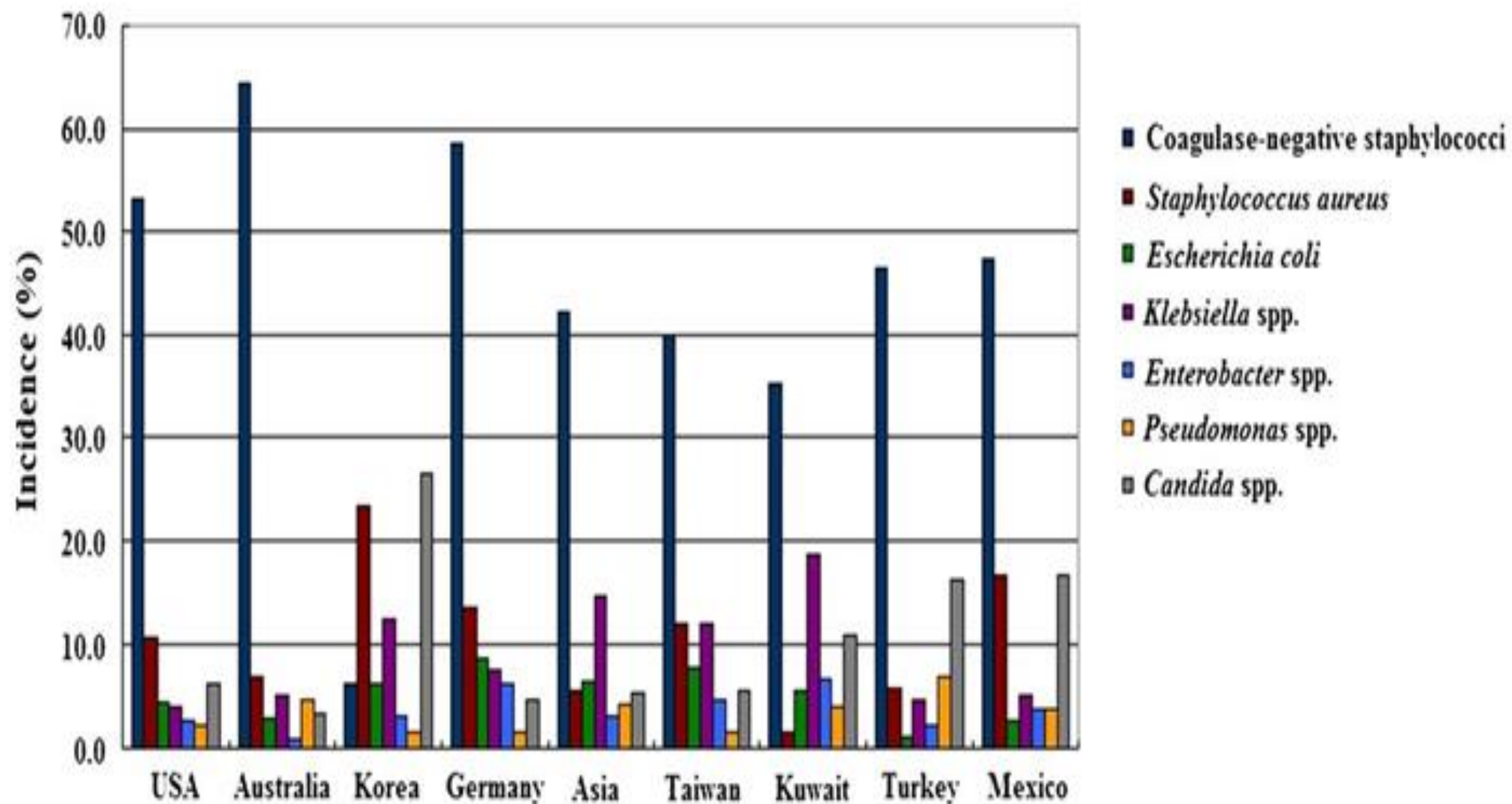
<i>Абсолютні числа</i>					<i>На 1000 народжених живими</i>				
2014	2015	2016	2017	2018	2014	2015	2016	2017	2018
132	146	174	232	221	0,30	0,37	0,46	0,67	0,69

Смертність немовлят з неонатальним сепсисом 2014-2018 рр

<i>Абсолютні числа</i>					<i>На 1000 народжених живими</i>				
2014	2015	2016	2017	2018	2014	2015	2016	2017	2018
32	22	36	69	34	0,07	0,06	0,09	0,20	0,11

**Частота народження немовлят з бактеріальним сепсисом
на 1000 народжених живими в акушерських стаціонарах закладів охорони здоров'я,
що перебувають у сфері управління МОЗ України**





Введення новонароджених з підозрою на ранній неонатальний сепсис

(Новонароджені з підозрою на реалізацію ВУИ протягом перших 72 годин після народження).

Мета протоколу:

- в зниженні захворюваності та смертності від РНС
- запобіганні несприятливих наслідків від надмірного використання антибіотиків.
- Своєчасна діагностика та лікування РНС мають вирішальне значення для запобігання тяжких і небезпечних для життя ускладнень та смертності.
- Діагностика РНС часто ускладнена через неспецифічну клінічну картину та низьку прогностичну цінність існуючих біомаркерів .
- Невизначеність щодо наявності вродженої інфекції може призвести до непотрібного і тривалого лікування АБТ.

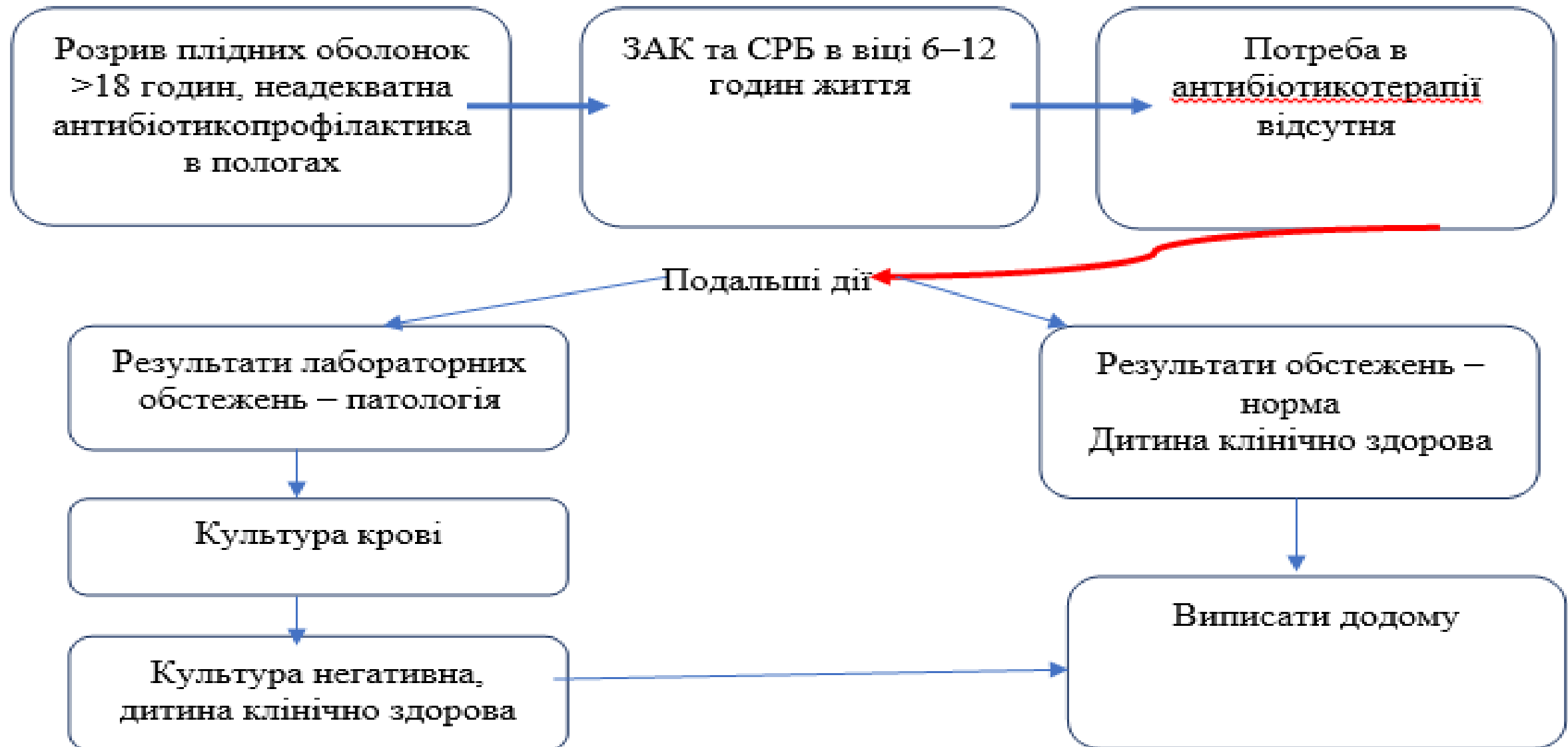
Ведення новонароджених без клінічних ознак сепсису в терміні гестації при народженні < 37 тижнів, в яких наявні фактори ризику розвитку сепсису.



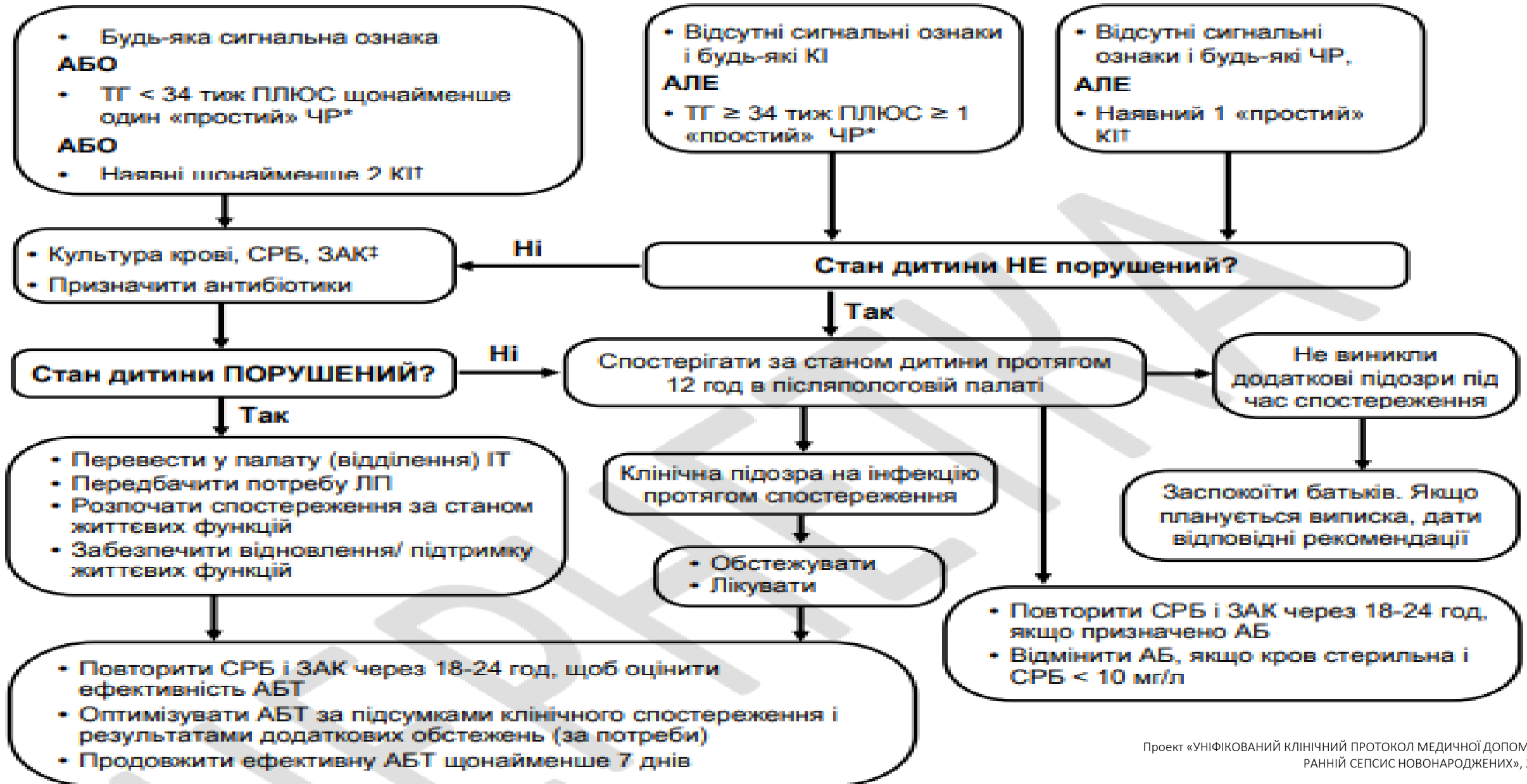
Ведення новонароджених без клінічних ознак сепсису в терміні гестації при народженні > 37 тижнів, в яких наявні фактори ризику розвитку сепсису (хоріоамніоніт).



Ведення новонароджених без клінічних ознак сепсису в терміні гестації при народженні > 37 тижнів, в яких наявні фактори ризику розвитку сепсису (крім хоріоамніоніту).



4.1. Алгоритм 1. Надання медичної допомоги дитині з підозрою на ранній сепсис новонароджених



- **Зменшення непотрібної або тривалої АБТ є одним з ключових кроків антимікробного керування з метою поліпшення майбутнього здоров'я індивідуума та перешкодження появи мультирезистентних штамів бактерій .**
- **Тривале призначення АБТ у передчасно народжених дітей підвищує ризик захворюваності на хронічні захворювання легень, ретинопатію, перивентрикулярну лейкомаляцію, некротичний ентероколіт та асоційоване з високою смертністю.**

Для неонатального відділення

- Новонароджені з одним лише фактором ризику РНС підлягають спостереженню та моніторингу вітальних функцій на протязі 12-24 годин і не отримують АБТ, якщо не мають клінічних проявів захворювання. (Висока якість)
- Якщо новонароджений має дві або більше факторів ризику або клінічні ознаки, які можуть бути пов'язані з сепсисом, завжди розглядайте можливість розпочати парентеральну АБТ. (Помірна якість)
- Потреба в антибіотикотерапії переоцінюється через 36-48 годин (Помірна якість)
- АТБ спрощується, як тільки з'являються результати дослідження культури крові (Помірна якість)

- **Цефалоспорины ≥ 3 -го покоління або карбапенеми зазвичай не використовуються для емпіричної терапії (Помірна якість)**
- **Посібник з ведення новонароджених дітей з підозрою на РНС є доступним і регулярно оновлюється у поєднанні з акушерським інструкціями з ВУ профілактики.**
- **Встановлена єдина програма з управління антибіотикотерапією: мінімальне застосування цефалоспоринів ≥ 3 -го покоління або карбапенемів .**

Тривалість призначення антибіотикотерапії

Локалізація інфекції	Тривалість лікування
«Очікуваний» сепсис, але не підтверджений клінічними, біологічними або бактеріологічними дослідженнями	48-72 год.
Підтверджений сепсис	10 днів
Менінгіти	14 днів (мінімально)
Вентрикуліти чи остеомієліти	28 днів

Для лікарні

- **Забезпечено навчання спеціалістів з ведення новонароджених з підозрою на ранній неонатальний сепсис. (Висока якість)**
- **Проведено аналіз результатів посівів крові, включаючи визначення моделей стійкості до антибіотиків, з щоденними звітами про результати (Висока якість)**
- **Створена лікарняна програма управління антибіотиками: мінімальна реєстрація мультирезистентних штамів (Помірна якість)**

Для служби охорони здоров'я

- **Існує національна настанова з ведення новонароджених з підозрою на РНС, яка регулярно оновлюється в поєднанні з акушерськими інструкціями по внутрішньоутробній профілактиці .**
- **Є дані регіонального / національного епіднагляду та звіти про моделі стійкості до антибіотиків у позитивних культурах крові**

Перспектива розвитку

Для неонатальних відділень

- Розробити алгоритм із зазначенням біомаркеру на час антибіотикотерапії . (Помірна якість)

Для лікарні

- Консолідувати програму з управління антибіотиками (Помірна якість)

Початкові кроки

Для батьків і сім'ї

- Батьки усвідомлюються медичними працівниками про ознаки, лікування та наслідки неонатальної інфекції.

Для медичних працівників

- Відвідування тренінгу з управління новонародженими з підозрою на РНС.
- Зменшити використання непотрібної антибіотикотерапії.

Для неонатальних відділень

- Розробити та впровадити єдиний наказ з ведення новонароджених з підозрою на ранній неонатальний сепсис в поєднанні з акушерською настановою по внутрішньоутробній профілактиці.
- Розробити інформаційні матеріали про ознаки, лікування і наслідки ранньої неонатальної інфекції для батьків.
- Використовуйте опубліковані настанови з ведення новонароджених з підозрою на РНС.

Перспектива розвитку

Для лікарні

- Підтримка медичного працівника в участі у тренінгу з ведення новонароджених з підозрою на РНС.
- Забезпечити кошти для швидкого виявлення інфекції кровотоку.
- Почніть з програми управління антибіотиками.

Для служби охорони здоров'я

- Використовувати опубліковані настанови з ведення новонароджених з підозрою на ранній неонатальний сепсис.
- Розробити та впровадити національний посібник з ведення новонароджених з підозрою на ранній неонатальний сепсис в поєднанні з акушерським керівництвом по внутрішньоутробній профілактиці.

В Європі публікуються різні національні керівництва з управління випадків ризику реалізації раннього неонатального сепсису, які можуть служити в якості прикладів:

- **керівництва з Великобританії (NICE)**, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. Appendices A-J. R Coll Obstet Gynaecol. 2012;
- **з Бельгії** Mahieu L, Langhendries J-P, Cossey V, De Praeter C, Lepage P, Melin P. Management of the neonate at risk for early-onset Group B streptococcal disease (GBS EOD): new paediatric guidelines in Belgium. Acta Clin Belg. 2014 Oct;69(5):313–9.
- **і Швейцарії** Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Taskforce for the Swiss Society of Neonatology and the Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland. Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. Swiss Med Wkly. 2013 Sep 19;143:w13873.

Ці рекомендації не є однаковими і відрізняються за деякими пунктами van Herk W, el Helou S, Janota J, Hagmann C, Klingenberg C, Staub E, et al. Variation in Current Management of Term and Late-preterm Neonates at Risk for Early-onset Sepsis: An International Survey and Review of Guidelines. Pediatr Infect Dis J. 2016 May;35(5):494–500.

**Різноманітність керівних принципів відображає відмінності їх національної системи охорони здоров'я.
Це також є наслідком різного впровадження наявних даних в клінічну практику.**

Рекомендації по веденню раннього неонатального сепсису повинні бути адаптовані до конкретних медичних практик, таких як скринінг на материнську колонізацію стрептококами групи В і можливість спостереження за новонародженими з підвищеним ризиком розвитку РНС.

Составляющие патогенеза сепсиса

Микробиологическая:

вид, вирулентность, количество и длительностью воздействия попавших в организм микроорганизмов



Бактериемия, микробная токсемия, эндо (ауто) токсикоз

Очаг внедрения инфекции:

область, характер и объем разрушения тканей, состояние кровообращения в очаге и др.

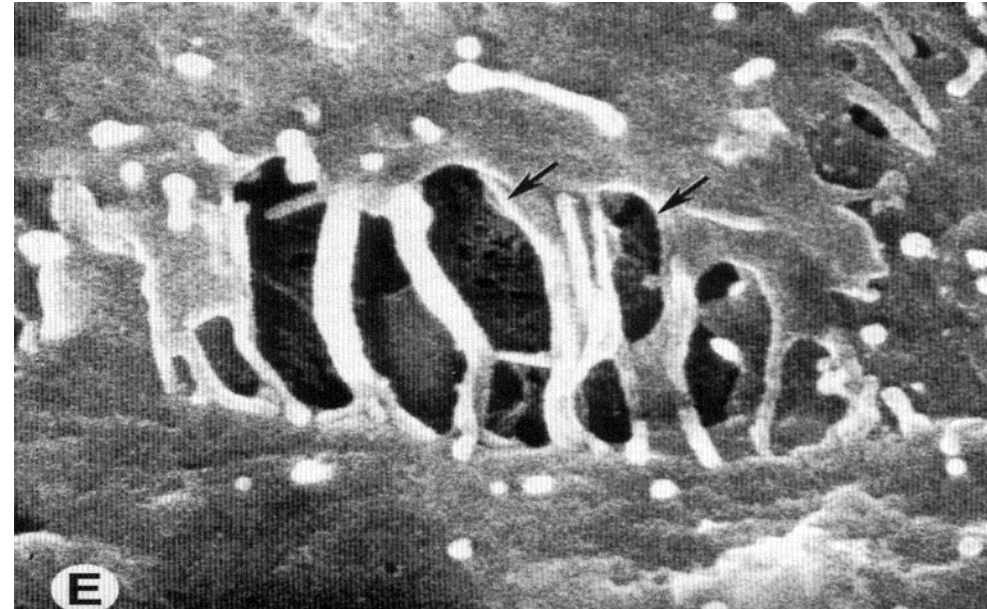
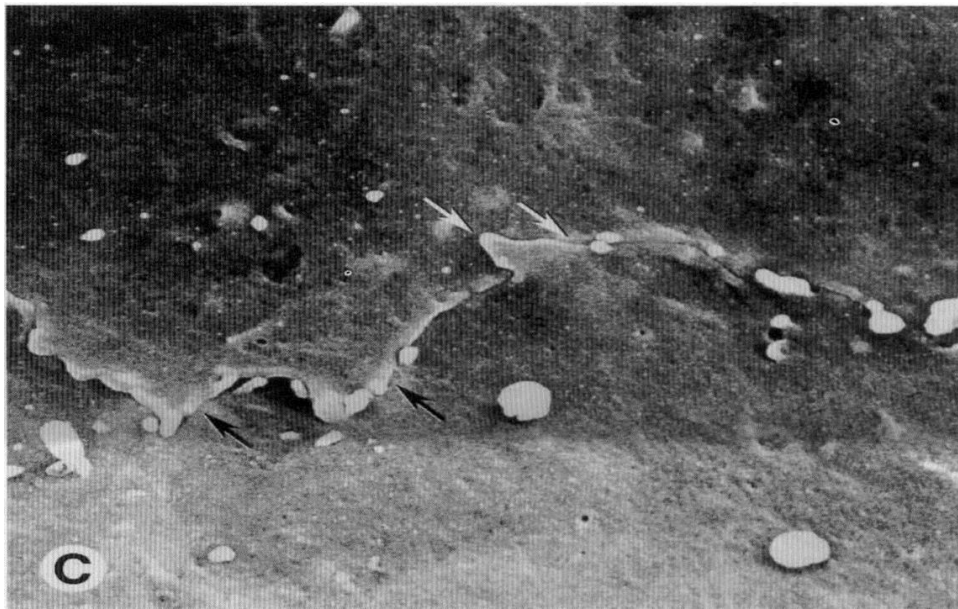
Системный деструктивный васкулит, гиперкоагуляция с последующей коагулопатией потребления – ДВС-синдром

Реактивность организма:

состояние иммунологических сил организма, его органов, систем и др.



Дисбаланс иммунной системы – несостоятельность Систем иммунореактивности

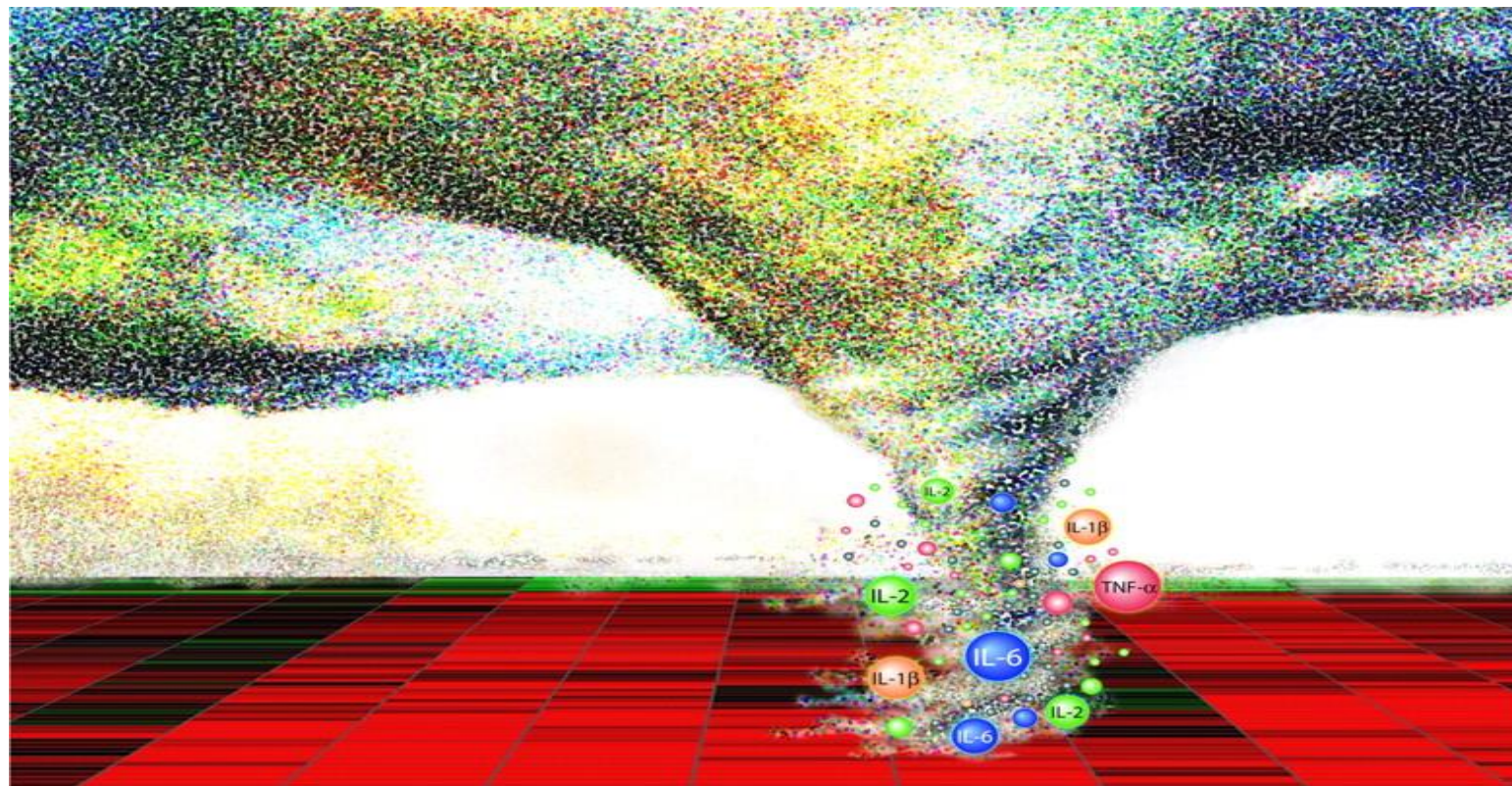




William Osler (1849-1919)

«За исключением некоторых случаев, пациент скорее умирает от ответа организма на инфекцию, чем от самой инфекции.»

Именно неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления и недостаточность механизмов, ограничивающих их повреждающее действие, являются причинами органно-системных расстройств.

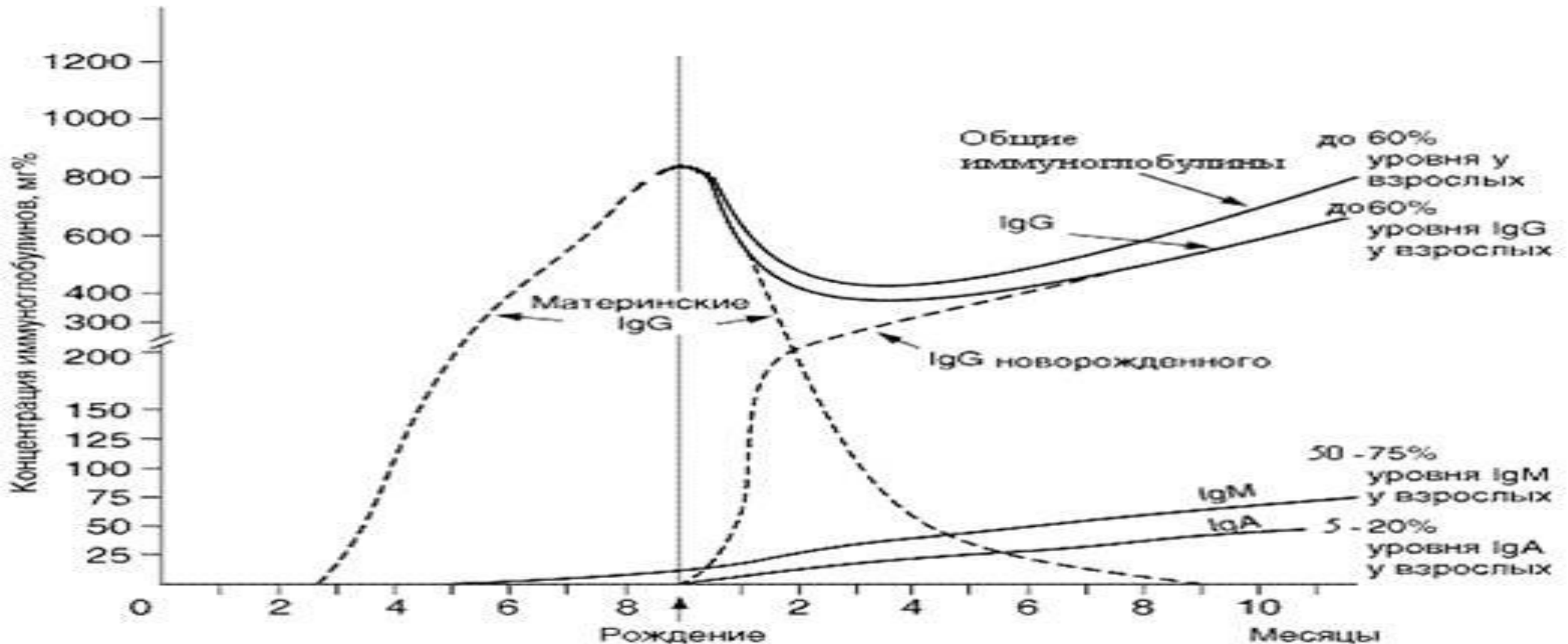


Провоспалительный ЦИТОКИНОВЫЙ шторм

Imagery of a cytokine storm

Tisoncik J R et al. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2012;76:16-32

Динамика материнских и собственных иммуноглобулинов сыворотки крови плода и новорожденного



Возрастные особенности гуморального иммунитета у детей

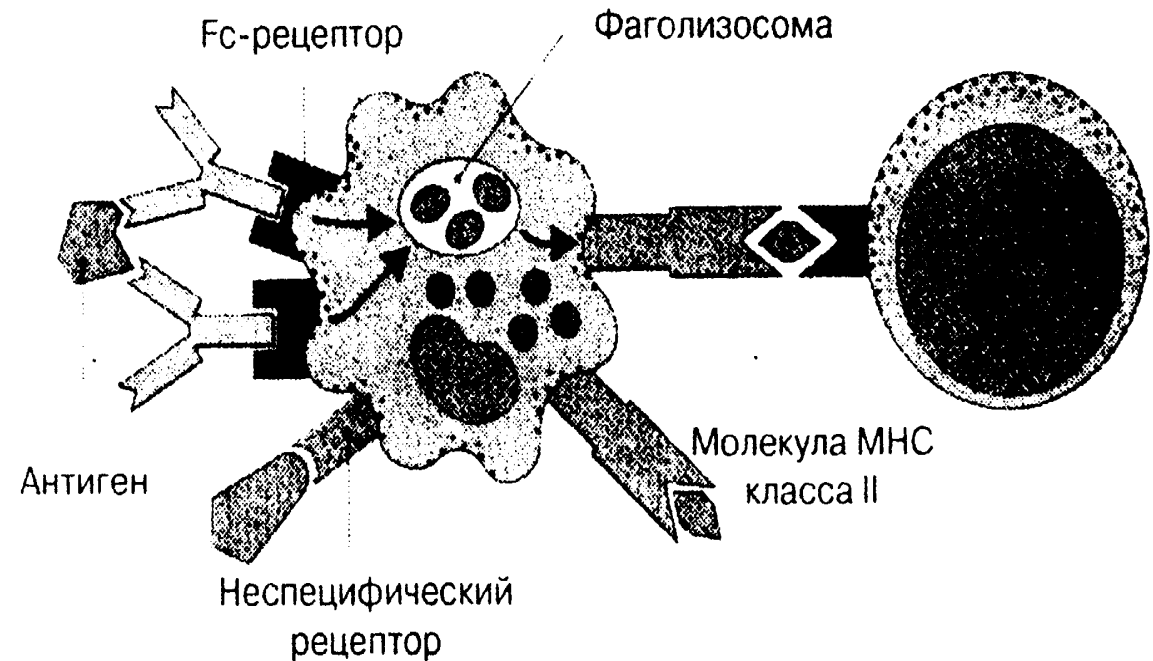
Хотя у плода уже с 12-15 недели гестации обнаруживаются зрелые лимфоциты и отмечена способность синтеза ИГ, уровень и интенсивность их продукции в антенатальный период существенно ограничены.

Предполагается, что ограничением для активного синтеза иммуноглобулинов в антенатальный период является относительная защищенность организма плода от антигенных стимулов. В результате этого концентрация IgG в сыворотке крови до 32 недели СГ не превышает 0,4 г/л . С 34-35 недели гестации у плода отмечается быстрое и существенное повышение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови - до 10 г/л к моменту рождения (к 38-40 неделе)

Иммуноглобулины являются важнейшими компонентами специфического звена гуморального иммунитета. Биологические функции иммуноглобулинов направлены на своевременное распознавание чужеродного антигена, специфическое с ним взаимодействие и последующую его элиминацию с помощью целого арсенала различных неспецифических механизмов иммунной защиты

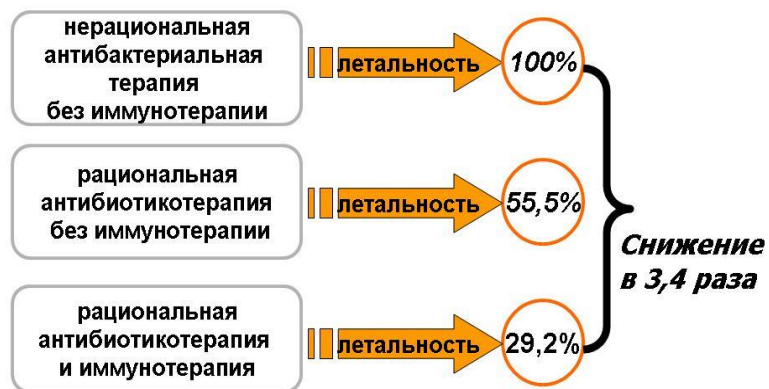
Эта задача выполняется благодаря следующим эффектам:

- опсонизации,
 - агглютинации,
 - преципитации,
 - нейтрализации,
 - активизации
- комплементзависимого лизиса
- стимуляции клеточных эффекторных механизмов



Презентация антигена. Мононуклеарные фагоциты могут презентировать антиген Т-хелперам. Макрофаги поглощают антиген с помощью неспецифических рецепторов или в виде иммунных комплексов и процессируют его, после чего образующиеся АГ-фрагменты возвращаются на поверхность клетки в ассоциации с молекулами класса II (по А.Ройт., 2002)

*Летальность при разных видах
лечения*



✓ Для максимальной эффективности терапии при сепсисе наиболее целесообразно сочетание АБТ с в/в иммуноглобулином

✓ У новорожденных (особенно недоношенных) целесообразно введение ВВИГ до достижения определенного уровня IgG в крови (не менее 500-800 мг%)

✓ Вводить иммуноглобулин следует проводить как можно раньше, сразу после установления инфекционного диагноза, в достаточном объеме

✓ Назначение в/в иммуноглобулина на 3-5 неделе болезни малоэффективно

Результаты кокрановских обзоров по применению ВИГ при сепсисе новорождённых достаточно контрверсионны



Кокрановские обзоры	Выводы
Кокрановский обзор, 2000, Ohlsson A., Lacy J.B	<i>ВИГ достоверно снижает летальность при неонатальном сепсисе</i>
Кокрановский обзор, 2001 Ohlsson A1, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants	<i>ВИГ неэффективен</i>
Кокрановский обзор, 2004 Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants	<i>Снижение риска сепсиса на 3% и тяжелых инфекций на 4%</i>
Кокрановский обзор, 2010 Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants	<i>ВИГ эффективен для снижения смертности и частоты тяжелых инфекций</i>
Кокрановский обзор, 2013 Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants	<i>ВИГ неэффективен для профилактики и лечения сепсиса</i>

Однако существует большое количество исследований и сообщений об эффективности ВИГ у новорождённых с сепсисом в критическом состоянии

- Статистически достоверное уменьшение летальности при использовании ВИГ с лечебной целью
- Назначение ВИГ приводит к достоверному снижению смертности при НС
- Поливалентный IgG-содержащий ВИГ (500 мг/кг) при назначении в самом начале болезни снижает раннюю смертность при НС



Seminars in Perinatology

Volume 22, Issue 1, February 1998, Pages 50-63

Current Issues in Perinatal Infectious Diseases



The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis

Hal B. Jenson ^{a, b, c, d}, Brad H. Pollock ^{a, b, c, d}

Crit Care Med. 2007 Dec;35(12):2677-85.

Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock.

Kreymann KG¹, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S.

Clin Exp Immunol 1994; **97** (Suppl 1):73-77

Use of intravenous immune globulin in newborn infants

G. W. FISCHER *Department of Pediatrics, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland, USA*

TABLE VI. Uses of immunoglobulin in infectious and infection-related diseases

Benefit	Indication	Evidence category	Strength of recommendation
Definitely beneficial	KD*	Ia	A
	Reduction of secondary infections in pediatric HIV infections*	Ib	A
	CMV pneumonitis in solid organ transplants	Ib	A
Probably beneficial	Neonatal sepsis	Ia	A
	Rotaviral enterocolitis	Ib	A
	Bacterial infections in lymphoproliferative diseases	Ib	B
	Toxic shock syndrome	III	C
	Enteroviral meningoencephalitis	III	C
May provide benefit	Cystic fibrosis with hypogammaglobulinemia	III	C
	Postoperative sepsis	III	C
	RSV lower respiratory tract infection (proven for palivizumab)	III	C
	Pseudomembranous colitis	III	C
	Campylobacter enteritis	III	C
	Chronic parvovirus B19	III	D
	Chronic fatigue syndrome	Ib	A
Unlikely to be beneficial	Cystic fibrosis without hypogammaglobulinemia	Ib	A
	Acute rheumatic fever	IIa	B
	Viral load in HIV infection	IIb	B

*FDA-approved indication.

Summary: Immunoglobulin in atopic disease

The use of IVIG in asthma lacks sufficient supporting evidence from RCTs. The few existing RCTs of IVIG in asthma have provided conflicting results, and the majority of successful reports were case series. Data to support the use of IVIG in chronic urticaria are lacking, and omalizumab, a newly developed and effective biologic therapy, is now FDA-approved for the treatment of chronic urticaria. IVIG has the potential to be effective therapy for AD in pediatric populations with severe disease. Long-term benefits following discontinuation of treatment are conflicting, and additional randomized, placebo-controlled studies with longer follow-up are needed. The use of IVIG in severe AD populations may be an alternative to other systemic therapies associated with more adverse events, particularly in the pediatric population with recurrent superinfection. The data from adult AD populations are less favorable, and reports of IVIG in the treatment of disease show little demonstrable benefit.

Kawasaki disease

KD is an acute febrile childhood vasculitis of medium-sized vessels, commonly affecting the coronary arteries. The cause of illness remains unknown but several clinical, laboratory, and epidemiologic features strongly support an infectious or post-infectious origin.^{310,311} IVIG, in conjunction with aspirin, is the standard of care in children during the first 10 days of the syndrome to prevent the development of coronary aneurysm.³¹² Limited evidence suggests that treatment by day 5 of illness may be associated with even better outcomes,³¹³ but these data have been challenged.³¹⁴ All patients should be given a single dose of IVIG (2 g/kg) as soon as the diagnosis is established.³¹⁵ Reductions in fever, neutrophil counts, and acute-phase reactants typically occur within 24 hours following treatment. Although alternative IVIG regimens have been described, including 4 daily infusions (0.4 g/kg), they are less efficacious, as demonstrated in a prospective, multicenter trial.³¹⁵ The frequency of coronary artery abnormalities and duration of fever were significantly greater with the multidose regimen. A meta-analysis of data from RCTs

большой Американский обзор по применению ВИГ 2017 года-применение ВИГ при неонатальном сепсисе "преимущественно эффективно».

То есть неонатальный сепсис не попал в категорию - однозначно эффективен, а находится на втором месте. Но и не попал в категории с более низким приоритетом рекомендаций.

Авторы указывают, что есть большое количество исследований применения ВИГ у новорождённых, особенно недоношенных, которые показали целесообразность данной терапии; равно как и есть контрверсионные данные, которые опровергают такие выводы.

В конечном итоге, они говорят, что рутинное применение ВИГ зависит от финансовых вопросов и клинической ситуации.



**Вывод:
Низкий уровень иммунитета
у недоношенных
новорожденных приводит к
повышению заболеваемости
и смертности при тяжелой
инфекции.
Применение ВИГ наряду с
антибиотиками и другой
поддерживающей терапией
улучшает результат.**

**A Study to Evaluate the Role of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) as an
Adjuvant in the Management of Neonatal Sepsis in Preterm Babies**

Awais Mirza^{1*}, Uppin Narayan Reddy², Altaf Naseem¹ and Sumsam Ali Khurram¹

¹Department of Paediatrics, Deccan College of Medical Sciences, Hyderabad, Telangana, India

²Princess Esra Hospital and Owaisi Group of Hospitals, Hyderabad, Telangana, India

*Corresponding e-mail: awaismirza09@yahoo.com; nasir7crc@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Newborn children conceived before 32 weeks of incubation are genuinely immune deficient with cord blood centralization of IgG being not as much as half contrasted with those found in infants conceived at full term. Furthermore, exceptionally preterm newborn children have lessened supplement components, polymorphonuclear chemotaxis and are obligated to debilitate their capacity pools. **Aims and Objectives:** This planned study has been attempted with the accompanying targets, to concentrate on the administration of IVIG in addition with antibiotics to improves the therapeutic consequence of sepsis in preterm neonates. **Materials and Methods:** Sixty preterm neonates with sepsis were randomly assigned into study and control groups at a tertiary level neonatal intensive care unit, Princess Esra Hospital and Owaisi Hospital & Research Centre, Deccan College of Medical Sciences, Hyderabad, Telangana, India. Study-group was given IVIG in addition to standard treatment. **Results:** Total 60 patients were enrolled, 30 in study and 30 in control group. There were no gender differences (male 50%, female 50%) of neonates enrolled, which is also evident in the study (males 47.7%, females 52.3%) and control group (males 52.3%, females 47.7%). **Conclusion:** Low levels of immunity in preterm neonates results in increased morbidity and mortality in severe infection. Use of IVIG along with the antibiotics and other supportive therapy can improve the outcome.

- Исследование базы Cochrane

Является ли введение иммуноглобулинов для в/в введения недоношенным или детям с весом при рождении <2500г предотвращением реализации внутрибольничной инфекции?

- 19 исследований, в которых приняли участие около 5000 недоношенных
- Введение иммуноглобулинов для в/в введения приводило к снижению сепсиса на 3 % и снижению эпизодов любой серьезной инфекции на 4%, но не связано с уменьшением смертности .
Профилактическое использование в/в Ig не связано с какими-либо серьезными побочными эффектами.

Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 2;(7):CD000361. doi: 10.1002/14651858.CD000361.pub3.

Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants.

Ohlsson A¹, Lacy JB.

⊖ Author information

1 Departments of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology and Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Canada. aohlsson@mtsinai.on.ca.

Abstract

BACKGROUND: Nosocomial infections continue to be a significant cause of morbidity and mortality among preterm and/or low birth weight (LBW) infants. Preterm infants are deficient in immunoglobulin G (IgG); therefore, administration of intravenous immunoglobulin (IVIG) may have the potential of preventing or altering the course of nosocomial infections.

OBJECTIVES: To use systematic review/meta-analytical techniques to determine whether IVIG administration (compared with placebo or no intervention) to preterm (< 37 weeks' postmenstrual age (PMA) at birth) or LBW (< 2500 g birth weight) infants or both is effective/safe in preventing nosocomial infection.

SEARCH METHODS: For this update, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, The Cochrane Library, Controlled Trials, ClinicalTrials.gov and PAS Abstracts2view were searched in May 2013.

SELECTION CRITERIA: We selected randomised controlled trials (RCTs) in which a group of participants to whom IVIG was given was compared with a control group that received a placebo or no intervention for preterm (< 37 weeks' gestational age) and/or LBW (< 2500 g) infants. Studies that were primarily designed to assess the effect of IVIG on humoral immune markers were excluded, as were studies in which the follow-up period was one week or less.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS: Data collection and analysis was performed in accordance with the methods of the Cochrane Neonatal Review Group.

Chart 1. Approved indications for IVIG

FDA (USA)	HEATH (Canada)	CFDA (China)
• Replacement therapy Primary humoral immunodeficiency (PI) in adult and pediatric patients two years of age or older. • Maintenance therapy To improve muscle strength and disability in adult patients with Multifocal motor neuropathy [MMN].	• Idiopathic thrombocytopenic purpura • Kawasaki disease • Guillain-Barré syndrome, includes Miller-Fisher syndrome • Primary immunodeficiency • Secondary immunodeficiency	• Primary immunodeficiency • Secondary immunodeficiency: neonatal sepsis, serious infection • Autoimmune diseases: Kawasaki, Idiopathic thrombocytopenic purpura

CFDA- Национальное управление лекарственных средств в Китае

<https://www.cochranelibrary.com/>

- Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates/Carolien Zwiers, Mirjam EA Scheffer-Rath, Enrico Lopriore, Masja de Haas, Helen G Liley | 18 **March 2018**
- Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates – a critique
Published : **27 February 2019**/ Thor Hansen University of Oslo

Использование ВИГ является целесообразным у пациентов, не дающих должного ответа на проводимую фототерапию или с уровнем билирубина в границах 2-3 мг/дл"

Показатели	Ед. измерен ия	Спецификация	Октагам™
IgG (нифелометрия)	мг/мл	42,8 - 55,0	49,9
Иммуноглобулин G		≥ 96 %	≥ 98,0 %
Мономеры и димеры	МЕ/мл	≥ 90 %	≥ 96,6 %
Активатор прекалликреина		≤ 35	3,6
Fc-функция		≥ 60 %	≥ 96,7 %
Значение pH		5,1 - 6,0	5,4
At к вирусу гепатита B	МЕ/г/IgG	≥ 1	36
At к вирусу гепатита A	МЕ/мл	≥ 10	19,1
At к парвовирусу B19	МЕ/мл	≥ 60	196
Антидифтерийные At	МЕ/мл		2,6



Формы выпуска:
 5% раствор 50 мл
 10% раствор 20 мл
 10% раствор 50 мл

Соотношение подклассов IgG соответствует их физиологическому распределению

	Октагам™	Обычные показатели
IgG 1	Приблизительно 60 %	Приблизительно 60 %
IgG 2	Приблизительно 32 %	Приблизительно 29 %
IgG 3	Приблизительно 7 %	Приблизительно 7 %
IgG 4	Приблизительно 1 %	Приблизительно 4 %

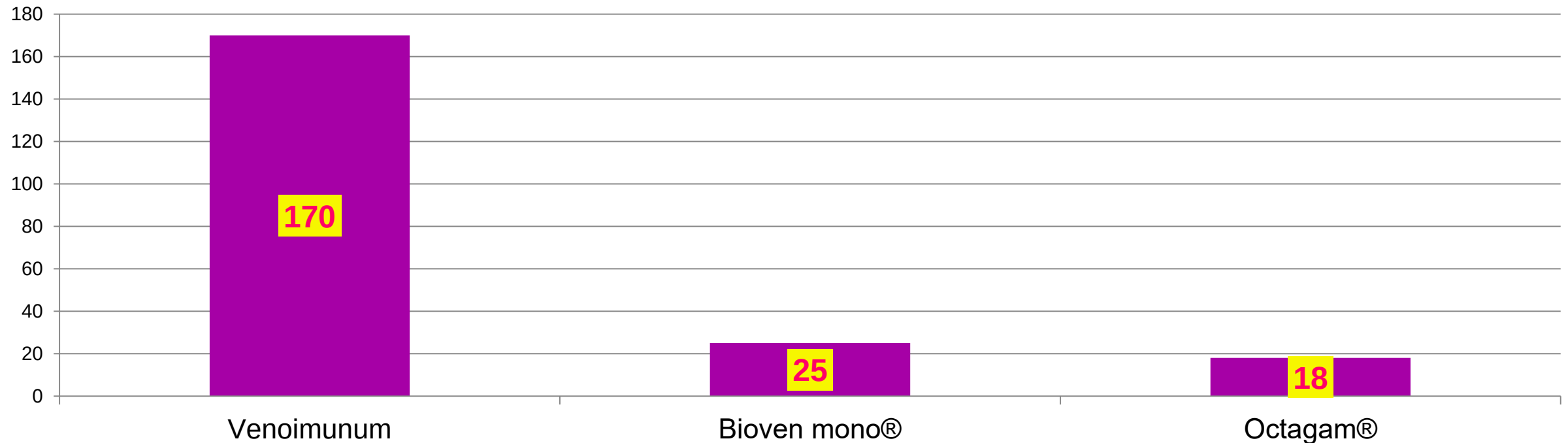
Антитела, относящиеся к различным подклассам IgG, имеют специфическую направленность действия в отношении определенных патогенных возбудителей. Например, антитела к вирусам, относятся к подклассам IgG 1 и 3

Концентрация Ig A и M и распределение субклассов Ig G в исследуемых препаратах

	Venoimmunum (ОАО «Биофарма»)	Bioven mono® ОАО «Биофарма»)	Octagam® (Octapharma)
Содержание IgA, г/л	0,36 ± 0,001	0,18 ± 0,01	0,05 ± 0,001
Содержание IgM, г/л	0,02 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,03 ± 0,001
IgG1, %	66,3 ± 3,2	62,0 ± 2,9	61,6 ± 1,1
IgG2, %	24,4 ± 2,9	28,5 ± 1,9	30,3 ± 0,8
IgG3, %	6,6 ± 0,3	5,7 ± 0,8	6,9 ± 0,1
IgG4, %	2,7 ± 0,1	3,7 ± 0,2	1,1 ± 0,04

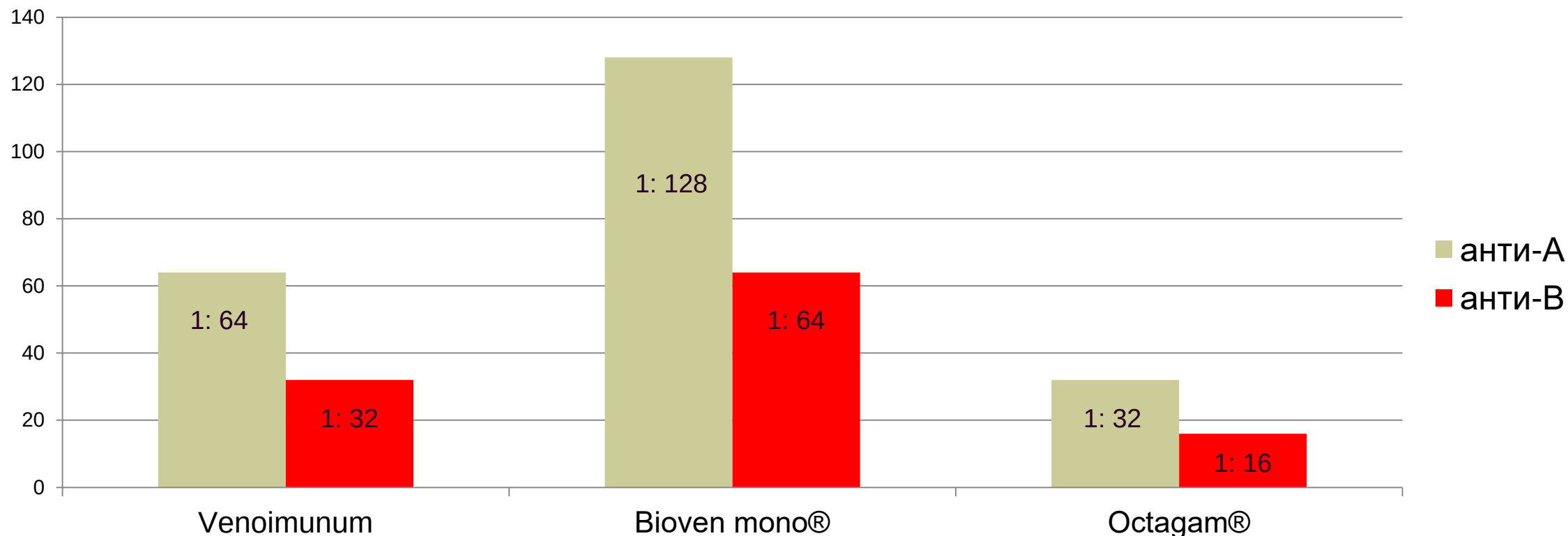
- Значительная концентрация Ig A в препарате ВВИГ в процессе применения может способствовать формированию осложнений вплоть до формирования анафилактического шока
- Самое высокое содержание Ig A определяется в препарате Venoimmunum, почти в два раза меньше – в препарате Bioven mono® и следовые значения – в препарате Octagam®

Концентрация Na в исследуемых препаратах ВВИГ, ммоль/л



- **Повышение концентрации Na, приводит к повышению осмолярности** Высокое содержание Na может способствовать **формированию осложнений** у пациентов с гипертензией, имеющих проблемы с почками и соблюдающих низкосолевую диету
- В препарате Venoimmunum концентрация натрия практически в 10 раз больше, чем в препарат Octagam® и в 8 раз больше, чем в Bioven mono®

Титр изогемагглютининов анти-А и анти-В



- **Высокий титр изогемагглютининов значительно повышает риск возникновения осложнений, связанных с гемолизом эритроцитов**
- **При исследовании титров данных антител было выявлено, что в препарате Bioven mono® титр анти-А составляет 1:128, что превышает титр, рекомендуемый Европейской фармакопеей (1:64)**

Содержание иммуноглобулинов в полимерном состоянии

Venoimmunum (ОАО «Биофарма») – 6,36 %

Bioven mono® (ОАО «Биофарма») – 2,47 %

Octagam® (Octapharma) – 1,97 %

- Ведущую роль в развитии нежелательных лекарственных реакций после введения ВВИГ играет наличие агрегатов (иммуноглобулинов в полимерном состоянии)
- Наличие высокомолекулярных иммунологических комплексов активирует систему комплемента и способствует развитию системных реакций, проявляющихся лихорадкой, головной болью, миалгией, диареей и рвотой

Підтверджена клінічна ефективність Октагама

Клінічна ефективність Октагама базується на:

- Відсутність ферментативного чи хімічного розщеплення у процесі виробництва і становить молекули IgG в вихідній формі
- Як правило, функція Fc становить $\geq 96,7\%$
- Співвідношення підкласів IgG відповідає їх фізіологічному розподілу
- Період полужиття препарату у пацієнтів в середньому 41 день
- Склад мономерів і дономерів, як правило $> 99,6\%$



1. Octagam Data on File 2013; 2. Ochs et al J Clin Immunol 2004;24(3):309-14; 3. Brenner et al Clinical and Experimental Rheumatology 1996; 14 Supple
15:S115-9; 4. Debes et al Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16(9):1038-47; 5. Octagam 5% Summary of Product Characteristics

Данные современного мета-анализа 2018 отражают перспективу расширения диагностической панели неонатального сепсиса путем внедрения TREM-1
(триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках)
в диагностический поиск неонатального сепсиса.

[Inflamm Res](#). 2018 Jul;67(7):571-578. doi: 10.1007/s00011-018-1149-4. Epub 2018 Apr 11.

Soluble TREM-1 as a predictive factor of neonatal sepsis: a meta-analysis.

[Bellos I](#)¹, [Fitrou G](#)¹, [Daskalakis G](#)², [Thomakos N](#)^{1,2}, [Papantoniou N](#)¹, [Pergialiotis V](#)³.

⊕ Author information

Abstract

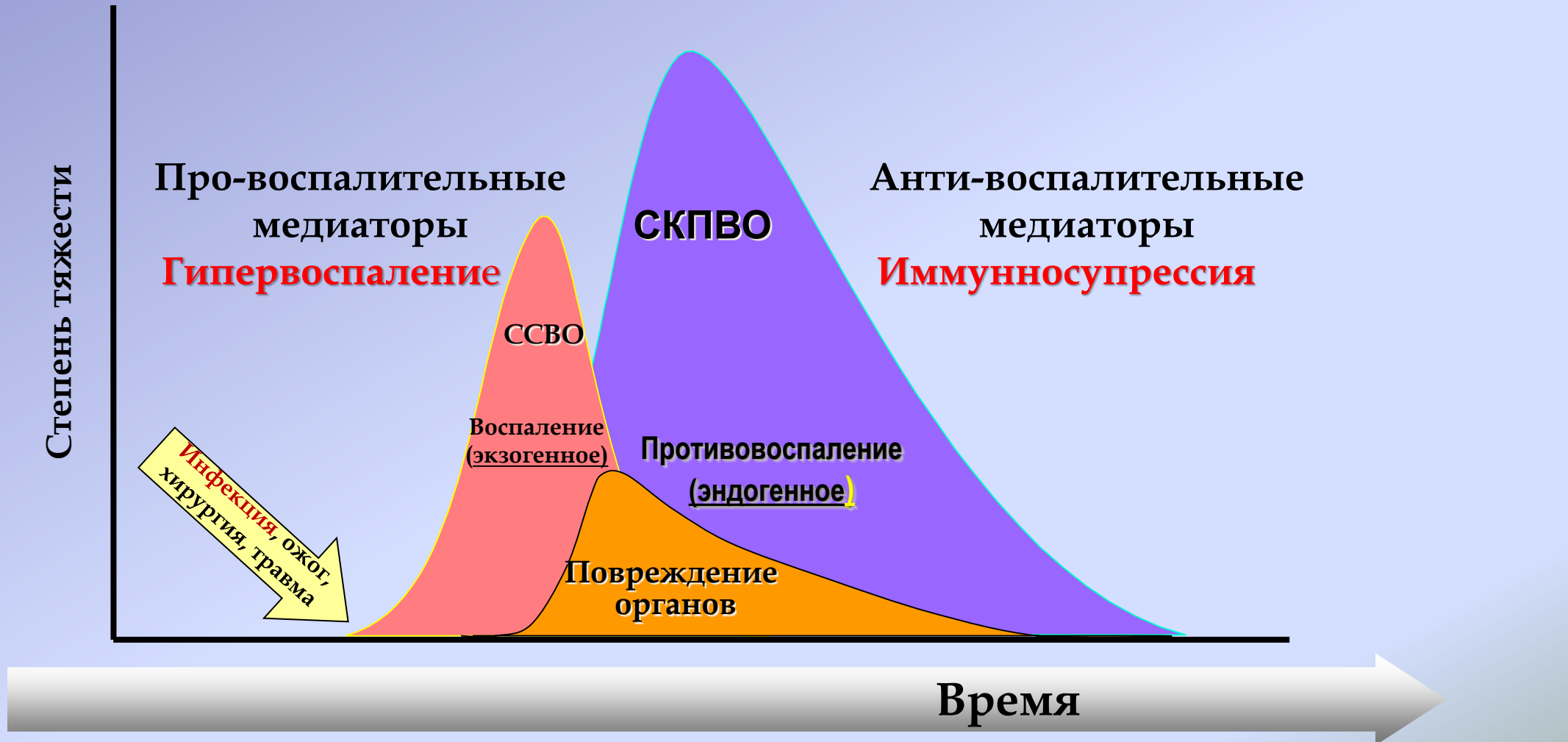
BACKGROUND: The efficacy of soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1 (TREM-1) in detecting sepsis in adults has already been proven. To date, however, consensus in the field of neonatal sepsis is lacking. The purpose of the present systematic review is to accumulate current evidence in this field.

SEARCH STRATEGY: We systematically searched Medline (1966-2017), Scopus (2004-2017), Clinicaltrials.gov (2008-2017), EMBASE (1980-2017), Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL (1999-2017) and Google Scholar (2004-2017) along with reference lists from included studies.

MAIN RESULTS: Eight studies were finally included in the present analysis, with a total number of 667 neonates. The estimated sensitivity for the summary point was 0.95 [95% CI (0.81-0.99)] and the specificity was 0.87 [95% CI (0.56-0.97)]. The diagnostic odds ratio was calculated at 132.49 [95% CI (6.85-2560.70)]. Fagan's nomogram demonstrated that the post-test probability increased to 71% and decreased to 2%, when the pre-test probability was set at 25%. However, significant discrepancy was observed in terms of the used cut-offs; therefore, the sensitivity and specificity presented in our meta-analysis should be reviewed with caution, as they may present an overestimation of the actual predictive efficacy of this protein.

CONCLUSION: Current evidence suggests that sTREM-1 may become a useful biomarker for the prediction of neonatal sepsis. However, the small number of studies and the variation of the threshold values limit its implementation in clinical practice. Future large-scale studies are needed to determine the optimal cut-off value that may discriminate normal levels from those suggestive of the presence of neonatal sepsis.

Динамика развития сепсиса: от ССВО (воспаление) к СКПВО (противовоспалению)



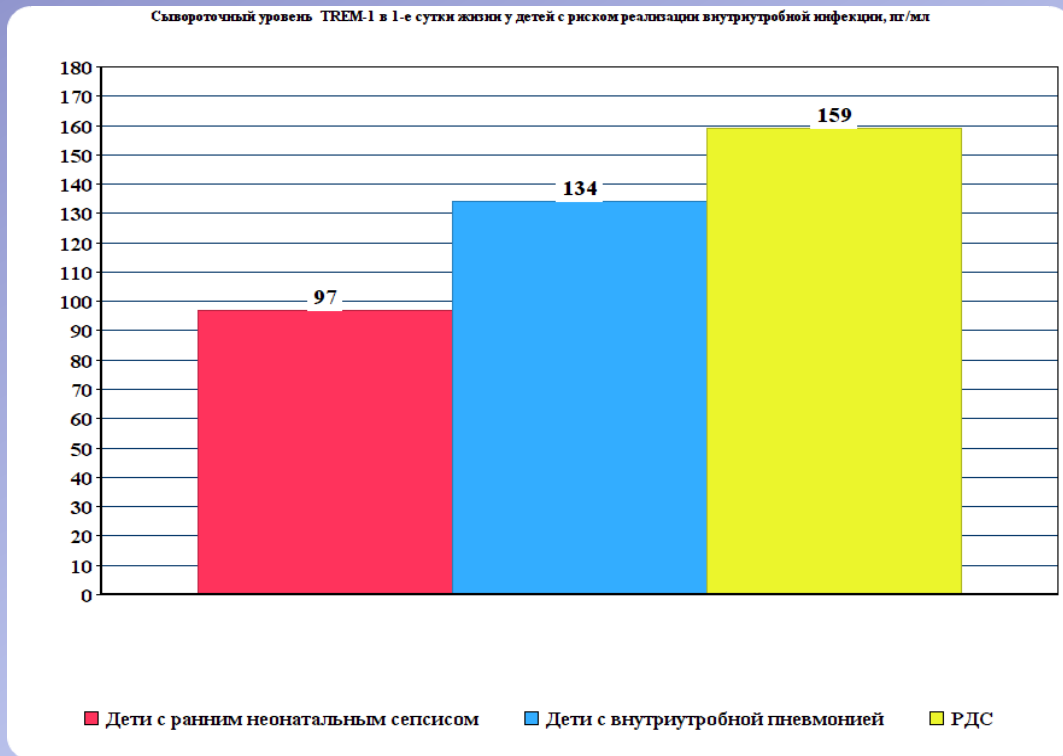
Faix JD. Biomarkers of sepsis.
Crit Rev Clin Lab Sci. 2013;50(1):23-36

Синдром компенсаторного противовоспалительного ответа
CARS: compensatory anti-inflammatory response syndrome

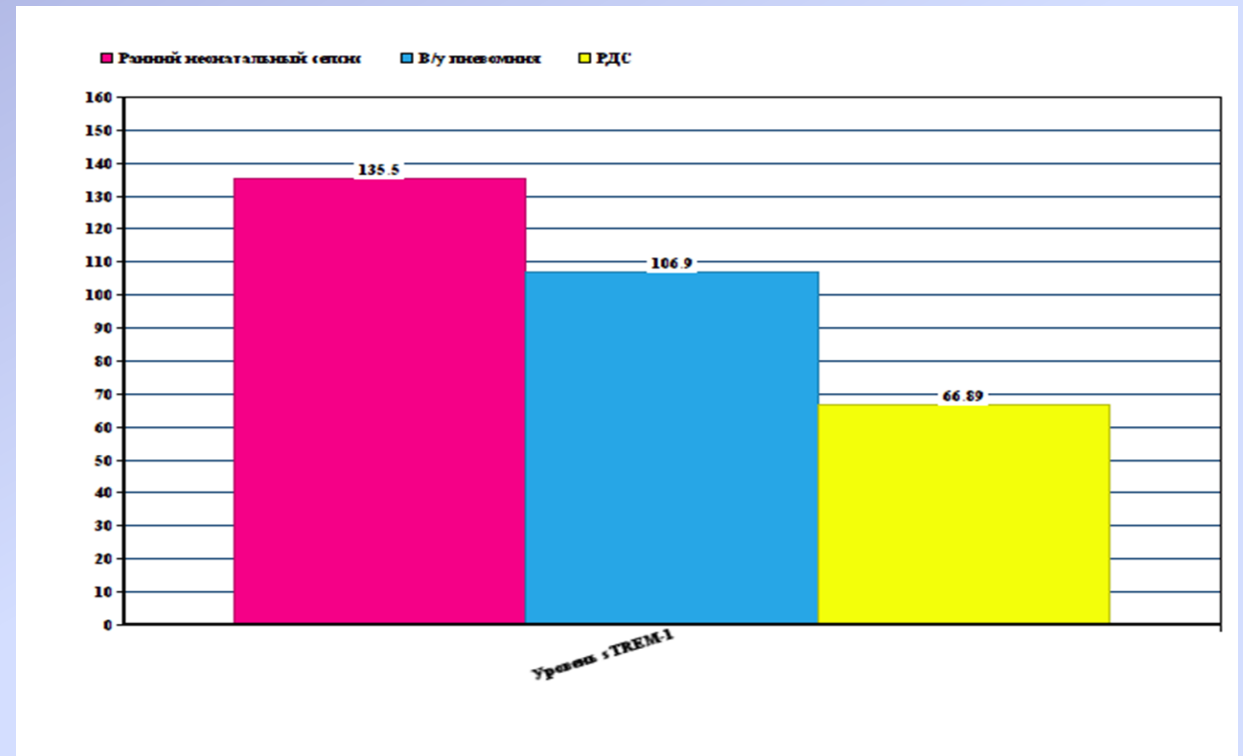
Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM-1)

- Впервые описан как рецептор воспалительного ответа (Швейцария A. Bouchon, J. Dietrich , Colonna M. J. в 2000 году)
- Рецептор TREM-1, расположенный на нейтрофилах и моноцитах, регулирует эффекторные механизмы врожденного иммунитета.
- Активируют межклеточные сигнальные пути и факторы транскрипции, в результате чего усиливается продукция провоспалительных цитокинов, что может приводить как к компенсаторной, так и чрезмерной системной воспалительной реакции.
- Выявлена связь увеличения уровня растворимой формы TREM-1 при системной воспалительной реакции бактериального генеза.

Сывороточный уровень TREM-1 в 1-е сутки жизни, пг/мл



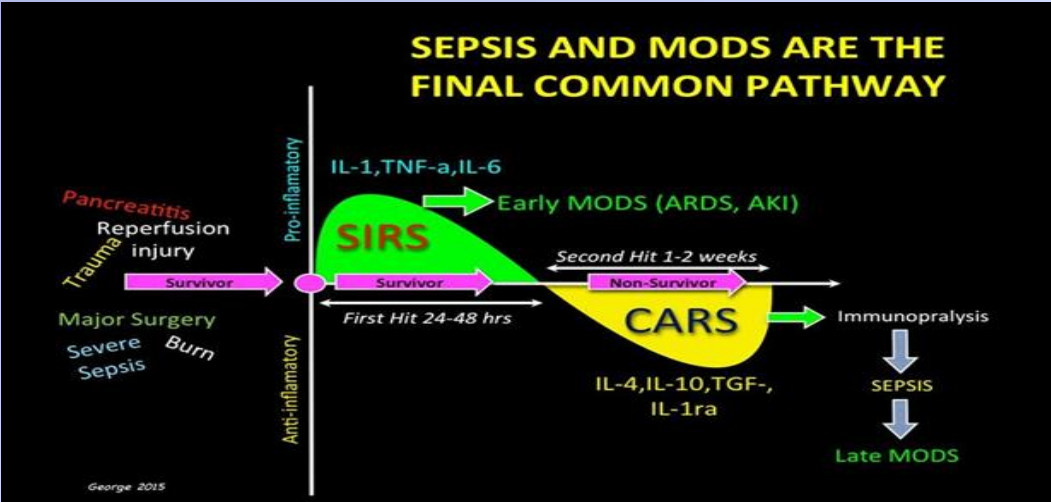
Сывороточный уровень TREM-1 у детей в 3-е сутки жизни, пг/мл



Полученные данные свидетельствуют о низком уровне экспрессии TREM-1 у детей с ранним неонатальным сепсисом, что может быть обусловлено:

- Преобладанием гипозэргического варианта течения септического процесса у недоношенных детей
- Взаимосвязью изменения уровня экспрессии рецептора от срока в/у инфицирования, стадии заболевания

Діагностична значимість маркерів системної запальної відповіді у передчасно народжених дітей з раннім НС



Маркери	1 доба життя		3-5 доба життя	
	Чутливість %	Специфічність %	Чутливість %	Специфічність %
sTREM-1	100	37,5	85	50
ПКТ	87.5	80,6	92,5	83,0
СРБ	75	40,8	91,6	55,5



МОЗ України

Харківська медична академія післядипломної освіти <http://med.edu.ua/>
кафедра неонатології neonatology@med.edu.ua 057-710-12-13



**НПК з міжнародною участю
«СУЧАСНА НЕОНАТОЛОГІЯ:
ДОСЯГНЕННЯ, ПРОБЛЕМИ ТА
ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ»**

Харків

10-11 вересня 2020 р.

