

**Протокол диагностики и
формуляр иммунотерапии
сепсиса у новорожденных детей.**

М.В. Дегтярёва

Кафедра неонатологии ФУВ РГМУ, г.Москва.

*I Всероссийская школа по клинической иммунологии
«ИММУНОЛОГИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ».*

Пушкиногорье, 05 февраля 2010 года.

Цель:

- **Инициировать и вынести на широкое обсуждение членов РАСПМ протокол диагностики неонатального сепсиса.**

Пересмотр подходов к постановке диагноза «Неонатальный сепсис» основан на 2 компонентах

- **Лечебно-диагностическая** (научно-практическая) - отражает суть состояния ребенка
- **Организационная** (пересмотр стандартов, обновление инструкций, нормативно-правовой базы, перераспределение финансирования, регулирование взаимоотношений ЛПУ и СЭС)

Неонатальный сепсис -

- Это генерализованное инфекционное заболевание с ациклическим течением, вызванное условно-патогенной бактериальной микрофлорой, в основе которого лежит дисфункция иммунной системы организма с развитием очага (очагов) гнойного воспаления и/или бактериемии, системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности у детей первого месяца жизни.

Критерии неонатального сепсиса



- Один или более очагов инфекции
(пневмония, менингит, НЭК, омфалит, остеомиелит, абсцессы, флегмоны, пиелонефрит и др.)
- Полиорганная недостаточность.
- Системный воспалительный ответ.
- Результаты микробиологического исследования (бактериемия и/или положительный посев ликвора).

Классификация сепсиса

- **Ранний неонатальный сепсис** – манифестация симптомов **в первые трое суток жизни** ребенка; инфицирование происходит антенатально или интранатально. Значима микрофлора родовых путей. Чаще **септицемия**.
- **Поздний неонатальный сепсис** – манифестация **с 4-7 суток жизни**; инфицирование происходит постнатально. Значима микрофлора окружающей среды. **Септицемия** или **септикопиемия**.

**Коллектив авторов посвящает настоящий труд
выдающимся Российским Врачам, Педагогам, Учёным
Вячеславу Александровичу Таболину
и Владимиру Ивановичу Кулакову**



**Под редакцией академика РАМН
Н. Н. Володина**

В руководстве освещены:

- Современное состояние и пути развития неонатологической службы Российской Федерации;
- Современные подходы к питанию новорождённых;
- Диагностика и лечение болезней новорождённых;
- Техника основных медицинских манипуляций в неонатологии;
- Выхаживание детей с экстремально низкой массой тела;
- Особенности фармакотерапии у новорождённых.

Развитие инфекции у новорожденных (Naqee K., 2005).

- Тахипноэ (>60 в мин) или гипервентиляция
- Колебания температуры тела (<36 °C или >37.9 °C)
- Время наполнения капилляров >3 сек
- Лейкоциты (<4000*10⁹/л или >34000*10⁹/л)
- СРБ>10мг/дл
- ИЛ-6 или ИЛ-8 >70 пг/мл
- Положительный 16 S rRNA ген при ПЦР

Наличие очага инфекции и одного или более признаков синдрома системного воспалительного ответа

Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушениями тканевой перфузии

Тяжелый сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов

Системный воспалительный ответ

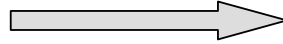
Сепсис

Тяжелый сепсис

Септический шок

Синдром полиорганной недостаточности

Смерть



Неонатальный сепсис:

- Сепсис (*очаг + СВО + ПОН*)
- Септический шок



Алгоритм диагностики неонатального сепсиса.

1. Оценка факторов риска (\pm).
2. Диагностика очагов инфекции (+).
3. Недостаточность 2 и более органов и систем (+).
4. Положительные результаты посева крови и/или ликвора (\pm).
5. Диагностика системного воспалительного ответа (+!!!).

I. Оценка факторов риска

- Длительный безводный промежуток (более 12 часов)
- Лихорадка у матери в родах
- Острые инфекции и/или обострение хронических инфекций у матери во время данной беременности
- Хориоамнионит
- Эндометрит

- → **Назначение антибактериальной терапии матери в родах и раннем послеродовом периоде.**

- **Оценка факторов риска обязательна. Наличие факторов риска реализации неонатальной инфекции часто свидетельствует о необходимости назначения антибиотиков ребенку в раннем неонатальном периоде, но не равнозначно диагнозу «Неонатальный сепсис».**

II. Диагностика очагов бактериальной инфекции

- Проводится по общепринятым алгоритмам клинико-лабораторной и инструментальной диагностики локализованных инфекций.
- Желательно проведение микробиологической верификации возбудителя в каждом локусе и сопоставление их.

Частота сочетаний **очагов инфекции различной локализации у новорожденных детей с ранним неонатальным сепсисом.**

| Очаги инфекции | Количество детей |
|--|-------------------------|
| Пневмония | 29 (35,4%) |
| Пневмония + энтероколит | 28 (35,4%) |
| Пневмония + инфекция мочевыводящих путей | 2 (2,5%) |
| Пневмония + конъюнктивит | 4 (5,1%) |
| Пневмония + кандидоз кожи | 4 (5,1%) |
| Пневмония + кандидоз мочевыводящих путей | 1 (1,3%) |
| Пневмония + энтероколит + конъюнктивит | 3 (3,8%) |
| Пневмония + энтероколит + инфекция мочевыводящих путей | 2 (2,5%) |
| Пневмония + энтероколит + кандидоз кожи | 4 (5,1%) |
| Пневмония + кандидоз кожи + кандидоз мочевыводящих путей | 1 (1,3%) |
| Пневмония + энтероколит + инфекция мочевыводящих путей + конъюнктивит | 1 (1,3%) |

III. Диагностика полиорганной недостаточности.

- Проводится по общепринятым критериям недостаточности всех основных органов.**

III. Диагностика полиорганной недостаточности.

| Системы органов | Клинические признаки | Лабораторные критерии |
|-------------------------------------|---|--|
| Дыхательная недостаточность | Тахипноэ или реже брадипноэ. Цианоз пероральный, общий. Аускультативно - ослабленное дыхание, возможна крепитация. Необходимость в ИВЛ или РЕЕР. | $PaO_2 < 70$ мм рт. ст. $SaO_2 < 90$ % $PaO_2/FiO_2 < 300$ Респираторный или смешанный ацидоз |
| Сердечно-сосудистая недостаточность | Тахи- или брадикардия. Расширение границ сердца. Нарушения ритма. Артериальная гипотензия. Увеличение печени и селезенки, отеки. Необходимость гемодинамической поддержки. | Снижение фракции выброса. Снижение сердечного выброса. Изменения на ЭКГ метаболического характера. |

III. Диагностика полиорганной недостаточности.

| Системы органов | Клинические признаки | Лабораторные критерии |
|----------------------------|--------------------------------|--|
| Почечная недостаточность | Олигурия. Анурия. Отеки. | Увеличение в крови уровней креатинина (более 130 мкмоль/л) и/или мочевины (более 16,7 ммоль/л). Гиперкалиемия (более 6,0 ммоль/л). Протеинурия > 0,033 г/л. |
| Печеночная недостаточность | Увеличение печени. Желтуха. | Повышение уровня АСТ, АЛТ. Нарушение синтетической функции печени (уровень альбумина в сыворотке крови ниже 30 г/л одновременно со снижением уровня фибриногена менее 2 г/л и/или снижением ПТИ ≤ 60); Нарушение конъюгации билирубина и/или синдром холестаза (повышение уровня прямого билирубина более 20% от общего, увеличение уровня γ-ГТ выше 257 Ед/л). Удлинение ПВ, АЧТВ. |

III. Диагностика полиорганной недостаточности.

| Системы органов | Клинические признаки | Лабораторные критерии |
|---|---|---|
| Недостаточность системы гемостаза | Склонность к спонтанной кровоточивости, кровоточивости из мест инъекций, реже – тромбозы | Увеличение ПВ или АЧТВ. Удлинение тромбинового времени, удлинение АКТ, положительный этаноловый тест. Депрессия фибринолиза. Снижение уровня протеина С. Тромбоцитопения. Анемия. |
| Недостаточность системы органов пищеварения | Срыгивания, рвота. Застой в желудке, неусвоение энтерального питания. Диарея. Парез кишечника. ЖК - кровотечения. Патологические примеси в стуле (слизь, зелень, кровь и т.д.) Ишемия или инфаркт тонкой кишки. | Рентгенологические признаки пареза кишечника или некротизирующего энтероколита. Дисбактериоз. |

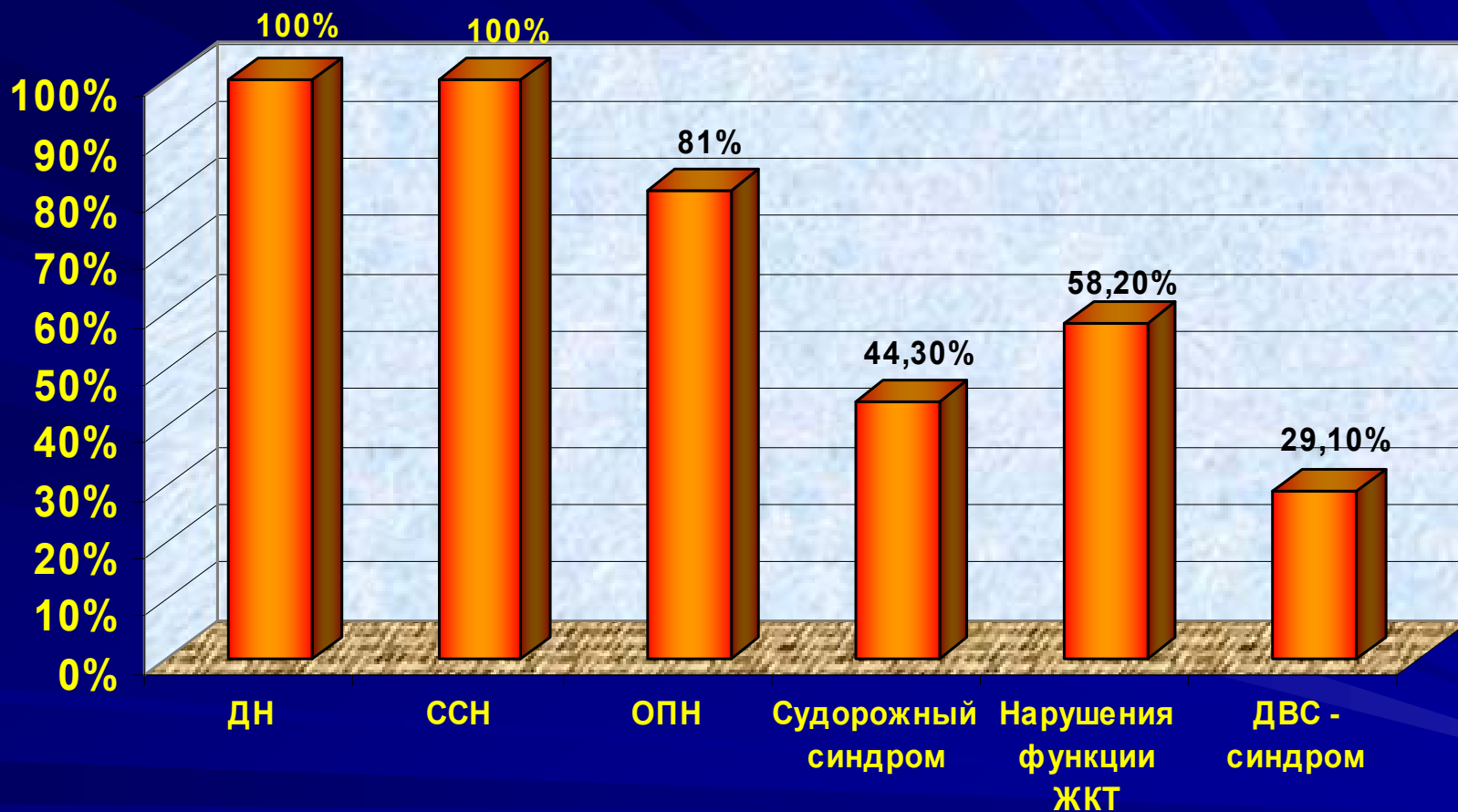
III. Диагностика полиорганной недостаточности.

| Системы органов | Клинические признаки | Лабораторные критерии |
|---|--|---|
| Нарушения функций нервной системы | Синдром угнетения безусловно-рефлекторной деятельности. Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Неонатальные судороги. Кома. | Признаки отека мозга на НСГ. Признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома на НСГ. Нарушения биоэлектрической активности коры головного мозга. Небольшое повышение уровня белка при нормальном или повышенном цитозе ликвора. |
| Недостаточность желез внутренней секреции | Потеря массы тела. Признаки надпочечниковой недостаточности. Отечный синдром. Синдром транзиторной недостаточности гормонов щитовидной железы. | Гипогликемия, но в начале - гипергликемия Транзиторное снижение уровня кортизола, при шоке – гиперкортизолемиа (?!). Снижение уровня Т3, Т4, особенно при шоке Нормальный или (реже) повышенный уровень ТТГ, при шоке – снижение уровня ТТГ. Снижение уровня СТГ, особенно при шоке |

III. Диагностика полиорганной недостаточности.

| Системы органов | Клинические признаки | Лабораторные критерии |
|------------------------------------|-------------------------------------|---|
| Нарушения функции иммунной системы | Полиморфизм клинических проявлений. | Лейкопения ($\leq 5 \times 10^9/\text{л}$). Нейтропения ($\leq 1,5 \times 10^9/\text{л}$). Лимфопения ($\leq 2 \times 10^9/\text{л}$). Гипогаммаглобулинемия (менее 4 г/л). Дефекты фагоцитоза. |

Структура полиорганной недостаточности при раннем неонатальном сепсисе.



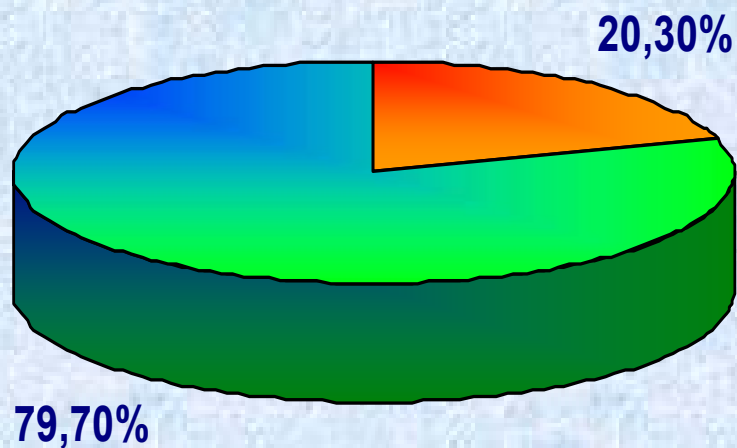
IV. Микробиологическая диагностика

- Положительные результаты посева крови и/или ликвора –

не носят обязательного характера.

Отрицательный результат посева крови не исключает наличия сепсиса.

**Частота выявления бактериемии
на 3-4 сутки жизни детей
с ранним неонатальным сепсисом.**



■ Бактериемия ■ Отрицательный посев крови.

**V. Анализ показателей
системного
воспалительного ответа
у новорожденных детей.**



А. Клинический эквивалент

СВО:

■ Лихорадка.

Все другие симптомы (тахипноэ, тахикардия, метаболический ацидоз) патогенетически относятся к недостаточности того или иного органа или системы или к нарушению метаболизма, часто вторичным по отношению к СВО.

При включении лабораторных показателей СВО в алгоритм диагностики неонатального сепсиса следует учитывать

- уровни доказательности информативности теста у новорожденных детей (ДЧ, ДС, ППЗ, НПЗ, ДЭ);
- быстроту исполнения;
- экономичность по объему крови;
- экономичность по материальным затратам на оборудование и реактивы.

Б. Общий анализ крови

1. Количество лейкоцитов (лейкоцитоз, лейкопения $\leq 5 \times 10^9/\text{л}$).
2. Абсолютное количество нейтрофилов (нейтрофилез, нейтропения $\leq 1,5 \times 10^9/\text{л}$).
3. Сдвиг лейкоцитарной формулы до юных форм нейтрофилов:
 - а) % юных форм нейтрофилов $\geq 6\%$;
 - б) количество юных нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$;
 - в) отношение числа юных нейтрофилов к общему количеству нейтрофилов (I/T) $\geq 0,2$.
4. Абсолютная лимфопения $\leq 2 \times 10^9/\text{л}$.
5. Ускорение СОЭ.

В. Уровни белков острой фазы воспаления в сыворотке крови

- С – реактивный белок
- Прокальцитонин

Контрольные диапазоны концентраций ПКТ и интерпретация уровня ПКТ в сыворотке крови высокочувствительным методом.

| Нормальное значение ПКТ <0,05 нг/мл Здоровый ребенок (возраст ≥ 3 дней жизни) | Нормальный уровень ПКТ. |
|---|--|
| ПКТ < 0,5 нг/мл Измеряемая, но незначительная концентрация ПКТ | Незначительная или недостоверная системная реакция. Локальное воспаление или инфекция возможны |
| ПКТ 0,5 - < 2 нг/мл Системная воспалительная реакция достоверна, но в умеренной степени. Инфекция возможна, но известно большое число состояний, также индуцирующих ПКТ (тяжелая травма, обширная операция, кардиогенный шок). | При доказанной инфекции – диагноз сепсиса положительный Рекомендуется дальнейшее определение уровня ПКТ (6-24 часа) |
| ПКТ > 2, но < 10 нг/мл Тяжелая воспалительная системная реакция, вероятнее всего, вследствие инфекции (сепсис), если не известны никакие другие причины | Высокий риск развития полиорганной недостаточности. При продолжительном повышенном значении (более 3-4 дней) провести оценку проводимой терапии. Неблагоприятное течение. Рекомендуется ежедневное измерение уровня ПКТ |
| ПКТ > 10 нг/мл Выраженная системная воспалительная реакция, вследствие бактериального сепсиса или септического шока | Данный уровень ПКТ часто связан с полиорганной недостаточностью. Большой риск летального исхода. Рекомендуется ежедневное измерение уровня ПКТ |

В. Уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови

■ Интерлейкин - 8



Показатели системного воспалительного ответа у детей различного гестационного возраста с неонатальным сепсисом, не получавших стероидную терапию, на 3-4 сутки жизни.

| | Дети 25-29 недель гестации (n = 18) | Дети 30-33 недель гестации (n = 14) | Дети 34-36 недель гестации (n = 7) | Дети 37-40 недель гестации (n = 5) |
|--------------------------|--|--|---|---|
| ПКТ (мкг/л) | 20,4 ± 7,6 (0,38-115,67) | 12,1 ± 7,4 (0,49 – 91,61) | 5,6 ± 2,3 (0,28 – 15,67) | 28,4 ± 12,8 (1,89 - 70,48) |
| ИЛ – 8 (нг/л) | 729,18 ± 386,44 (44 - 5932) | 244,36 ± 105,78 (52 - 1206) | 840,67 ± 700,05 (0 – 4016) | 423,5 ± 244,46 (74 - 972) |
| СРБ (мг/л) | 12,13 ± 3,95 (1,2 - 60) | 16,82 ± 11,33 (1,7 - 145,6) | 15,9 ± 7,48 (2,2 – 53,1) | 34,98 ± 26,77 (4,2 – 129,8) |

Влияние терапии **кортикостероидами** на показатели системного воспаления и их диагностическую чувствительность при сепсисе на 3-4 сутки жизни.

| | Дети, получившие кортикостероиды (n=35). | Дети, не получавшие кортикостероиды (n=44). | Достоверность результатов. |
|--|--|---|----------------------------|
| ПКТ (мкг/л) (M±m) ДЧ при ПКТ≥2 мкг/л | 4,0 ± 0,8 | 16,3 ± 4,1 | P<0,05 |
| | 33,3 | 81,8 | |
| ИЛ-8 (нг/л) (M±m) ДЧ при ИЛ-8≥70 нг/л | 391 ± 125 | 574±199 | - |
| | 87,5 | 78,4 | |
| СРБ (мг/л) (M±m) ДЧ при СРБ≥6 мг/л | 8,5 ± 1,3 | 16,8 ± 4,7 | P<0,05 |
| | 57,6 | 44 | |
| Лейкоциты (x10 ⁹ /л) (M±m) ДЧ при лейкоцитозе > 15×10 ⁹ /л | 22,7 ± 2,9 | 19,8 ± 1,9 | - |
| | 63 | 50 | |

Признаки СВО присутствуют, если

- Есть 2 или более признака воспаления по общему анализу крови
+ 1 (или более) маркер воспаления в сыворотке крови (↑ ↑ ↑ **СРБ, ПКТ, ИЛ-8**).
- При невозможности тестировать сыворотку крови – **3 или более признака воспаления в гемограмме.**

Тесты для диагностики СВО

ПОЗВОЛЯЮТ:

- Поставить диагноз.
- Принять обоснованное решение о необходимости назначения антибактериальной и иммунозаместительной терапии.
- Контролировать тяжесть состояния ребенка и эффективность проводимой терапии в динамике.

Тесты для диагностики СВО:

- В идеале в ОРИТ должны контролироваться ежедневно до достижения стойкой положительной динамики в состоянии больного ребенка.

Необходима отработка нормативов тестов для раннего неонатального периода:

| Показатель | Возраст ребенка | Значение, при котором правомочно использовать соответствующий показатель ($\times 10^9/\text{л}$) |
|---|-----------------|---|
| Лейкоцитоз | 1-2 дня | > 30 |
| | 3-7 дней | > 20 |
| | > 7 дней | > 15 |
| Лейкопения | | < 5 |
| Нейтрофилез | 1-2 дня | > 20 |
| | 3-7 дней | > 10 |
| | > 7 дней | > 7 |
| Нейтропения | 1-2 дня | < 3 |
| | 3-7 дней | < 2 |
| | > 7 дней | $< 1,5$ |
| Увеличение количества юных форм нейтрофилов | | $> 1,5$ |
| | | $> 6\%$ |
| Нейтрофильный индекс (отношение абсолютного количества юных форм к общему количеству нейтрофилов) | | $\geq 0,2$ |
| Лимфопения | 1-7 дней | < 3 |
| | > 7 дней | < 2 |

Контрольные диапазоны уровней ПКТ
для новорожденных детей
в возрасте от 0 до 48 часов жизни

| Возраст в часах | Уровень ПКТ (нг/мл) |
|------------------------|----------------------------|
| 0 – 6 | 2 |
| 6 - 12 | 8 |
| 12 – 18 | 15 |
| 18 – 30 | 21 |
| 30 - 36 | 15 |
| 36 – 42 | 8 |
| 42 - 48 | 2 |

**Тесты для диагностики СВО позволяют
обеспечить экономию финансовых
ресурсов за счет :**

- Не назначения антибиотиков и иммунозаместительной терапии при нормальных результатах тестов;
- Раннего и обоснованного назначения антибактериальной и иммунозаместительной терапии и оптимизации лечения и исхода.

Общие принципы лечения неонатального сепсиса -

- Антибактериальная терапия.
- Инфузионная терапия.
- Посиндромная терапия.
- Энтеральное или парентеральное питание.
- **ИММУНОТЕРАПИЯ**

Основы формуляра
по иммунотерапии
неонатального сепсиса

**ИММУНОТЕРАПИЯ
проводится только
на фоне
адекватной базисной терапии.**



ИММУНОТЕРАПИЯ

при неонатальном сепсисе

- - это ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ терапия, то есть один из видов посиндромной терапии;
- - НЕ ЗАВИСИТ от этиологии сепсиса;
- - направлена на КОРРЕКЦИЮ возникающих нарушений иммунитета.

Приложение

к приказу Министерства здравоохранения и
социального развития Российской Федерации
от 13 марта 2006 г. № 148

СТАНДАРТ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ СЕПСИСЕ НОВОРОЖДЕННОГО

- **1. Модель пациента:**
- **Категория возрастная:** новорожденные
- **Нозологическая форма:** Бактериальный сепсис новорожденного
- **Код по МКБ-10:** P36
- **Фаза:** любая
- **Стадия:** любая
- **Осложнение:** вне зависимости от осложнений
- **Условие оказания:** стационарная помощь

2.1. ЛЕЧЕНИЕ ИЗ РАСЧЕТА 60 ДНЕЙ

Средства для профилактики и лечения инфекций

- *Антибактериальные средства*
- *Противомалярийные и
противопротозойные средства*
- *Противогрибковые средства*
- *Прочие средства для профилактики и
лечения инфекций*
- *Противовирусные средства*

2.1.ЛЕЧЕНИЕ ИЗ РАСЧЕТА 60 ДНЕЙ

Иммуноглобулины

- Иммуноглобулин человека нормальный
- Иммуноглобулин против цитомегаловируса
- Иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgM + IgA]
- Иммуноглобулин против гепатита В человека

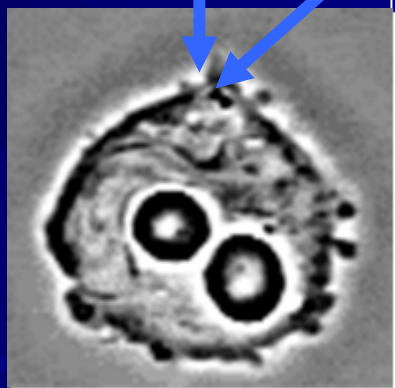
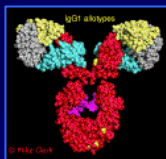
Консервированная кровь человека и ее компоненты

- Плазма свежезамороженная
- Эритроцитная взвесь с физиологическим раствором
- ?????? Лейкоцитный концентрат
- Тромбоцитный концентрат

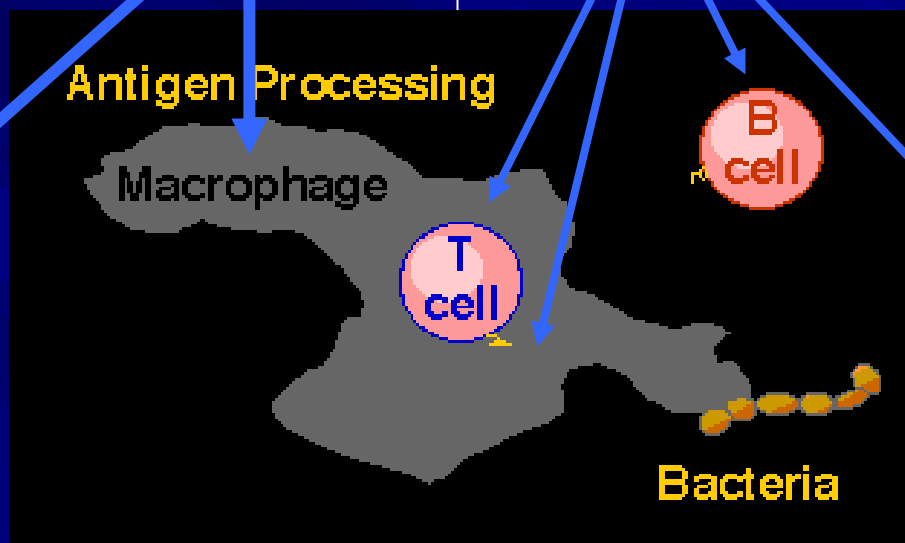
Современные подходы к направленной иммунокоррекции в неонатологии

пентаглобин ликолипид

ронколейкин виферон

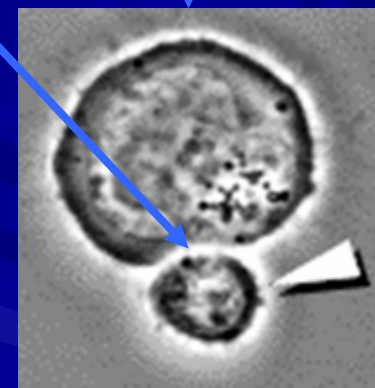


Нарушения фагоцитоза, дефицит антител



Нарушения функций макрофагов

Нарушения функций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов



Нарушения цитотоксичности лимфоцитов

АЛГОРИТМ ИММУНОТЕРАПИИ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

Нормализация гуморального иммунитета – всегда!!!

- Пентаглобин (при его отсутствии – поливалентные препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения;
при сочетании с ЦМВ - Неоцитотект).

Коррекция клеточного иммунитета - по показаниям

- Ронколейкин – при абсолютной лимфопении;
- Ликопид – при нейтропении и/или гипоэргическом течении сепсиса;
- Виферон – всегда!, особенно при сочетании с вирусной инфекцией или при инфекциях, вызванных внутриклеточными патогенами.

Иммуноотерапия при неонатальном сепсисе

I. Гипогаммаглобулинемия (уровень IgG в сыворотке крови менее 4 г/л)

→ коррекция препаратами
иммуноглобулинов для внутривенного
введения.

Уровни **IgG** (г/л) в сыворотке крови детей с ранним неонатальным сепсисом на 3-4 сутки жизни в зависимости от гестационного возраста.

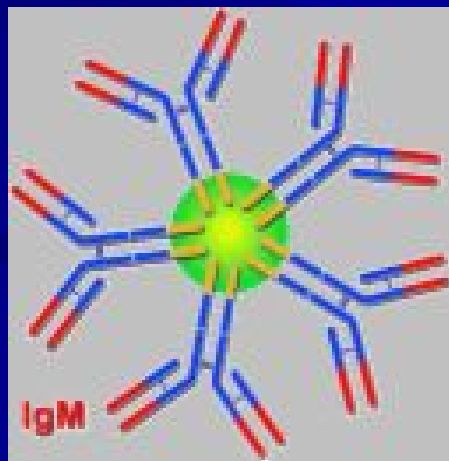
| | M±m (minimum-maximum) |
|-------------------------------------|--|
| 25-29 недель гестации (n=30) | 2,93 ± 0,17 (1,7 – 5,32) |
| 30-33 недели гестации (n=29) | 3,57 ± 0,17 (2,42 – 5,8) |
| 34-40 недель гестации (n=16) | 4,18 ± 0,42 (2,45 – 8,55) |

Показания – сепсис, септический шок.

Способ введения Пентаглобина -

внутривенно капельно

в дозе **5 мл/кг** массы тела в сутки
со скоростью $\leq 1,7$ мл/кг массы тела в час
с помощью инфузионного насоса
ежедневно в течение **3-х** дней.



Уровень летальности новорожденных детей при септическом шоке

- **14** детей получали Пентаглобин на 3-11 сутки жизни.
- Из **14** детей, развивших септический шок и получавших Пентаглобин, умер **1** ребенок.
- **Уровень летальности при шоке у детей, пролеченных Пентаглобином = 6,7%**

95% ДИ [0,17; 32] ($p < 0,05$) (критерий Клоппера-Пирсона).

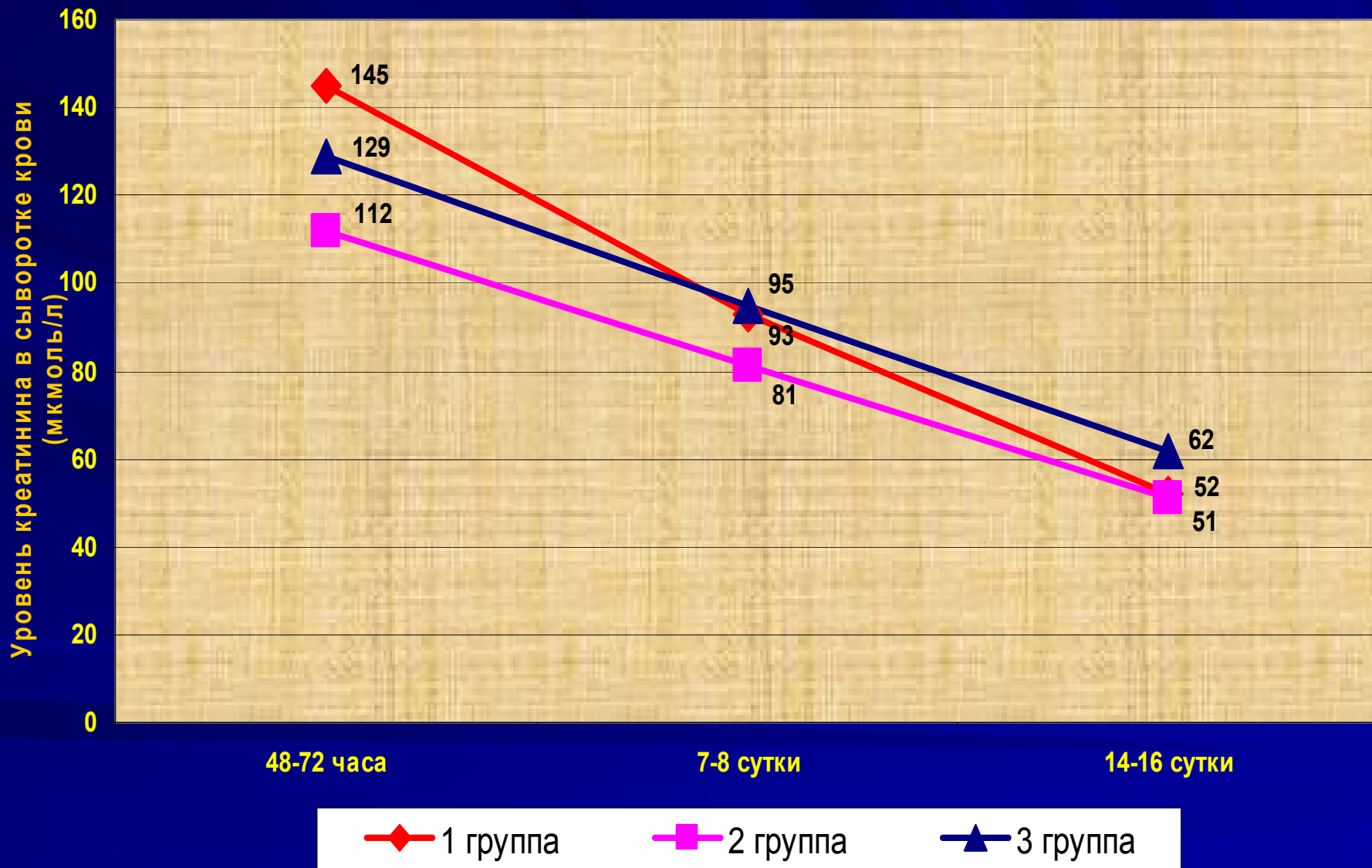
(по данным литературы = 40-60%).

Уровень летальности при раннем неонатальном сепсисе

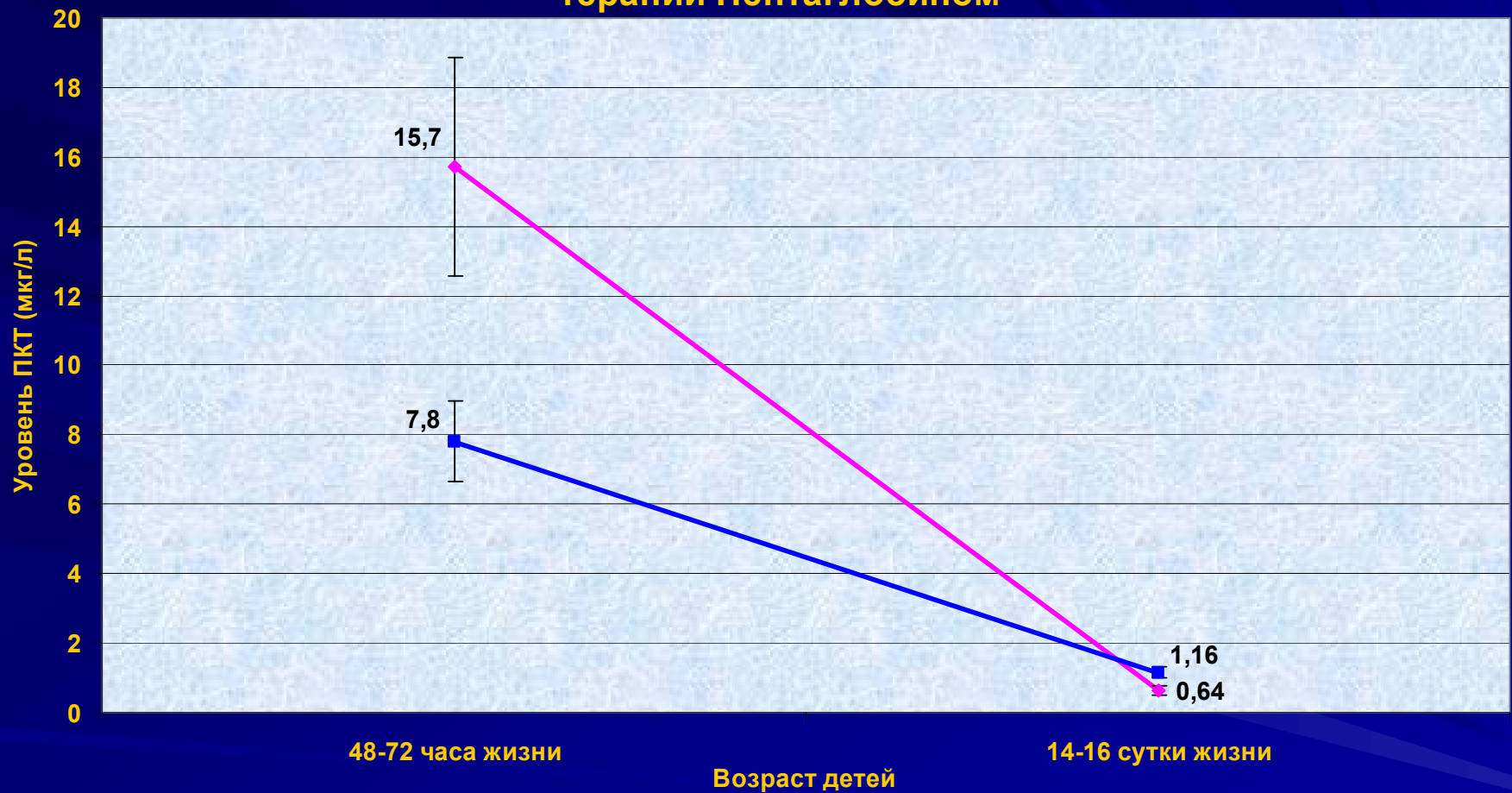
- Из **26** детей с сепсисом, получавших базисную терапию, умерло **2** детей (**7,7%**)
- Из **38** детей с сепсисом, получавших базисную и иммунозаместительную терапию Пентаглобином, умер **1** ребенок (**2,6%**).

Отношение шансов (OR) = 3,1
95% ДИ [0,15; 186,7] (p=0,7).

Динамика уровня креатинина в сыворотке крови у детей, получавших и не получавших иммунозаместительную терапию Пентаглобином при раннем неонатальном сепсисе

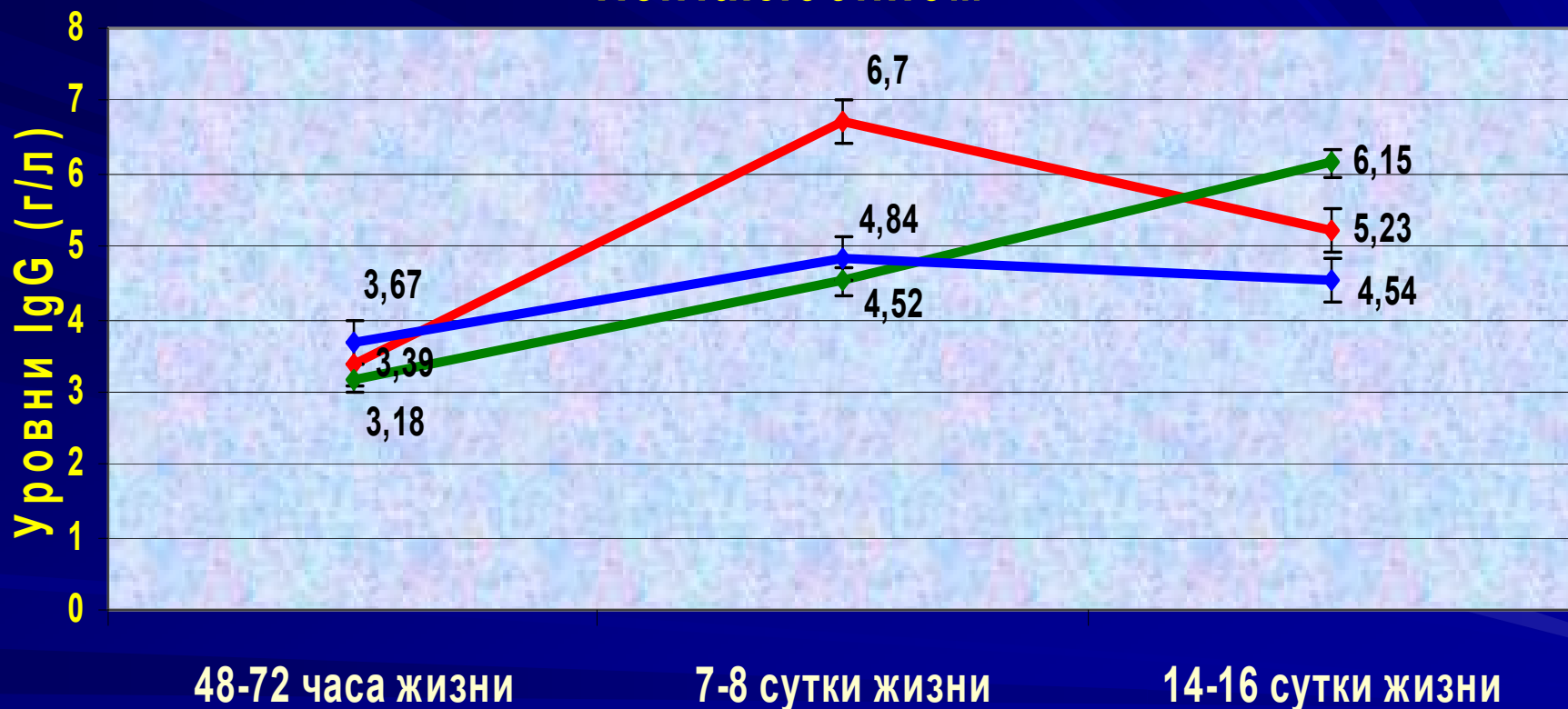


Уровень ПКТ в сыворотке крови детей с ранним неонатальным сепсисом в зависимости от проведения иммунозаместительной терапии Пентаглобином



—◆— Дети, получившие терапию Пентаглобином —■— Дети, не получившие Пентаглобин

Динамика уровней IgG у детей с ранним неонатальным сепсисом, получавших и не получавших иммунозаместительную терапию Пентаглобином.



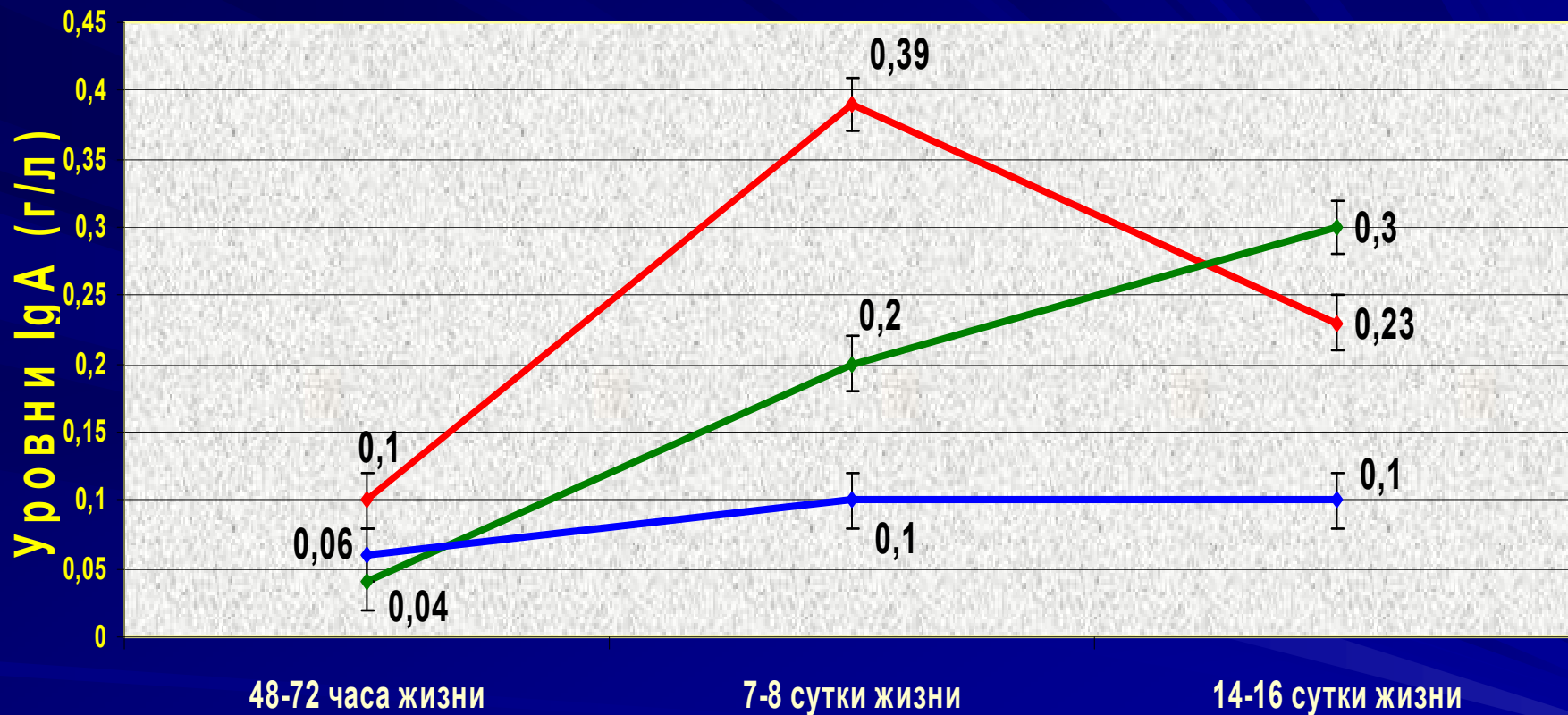
- 1 группа - дети, получившие терапию Пентаглобином с 3-х суток жизни
- 2 группа - дети, получившие терапию Пентаглобином с 7-8 суток жизни
- 3 группа - дети, не получавшие терапию Пентаглобином

Динамика уровней IgM у детей с ранним неонатальным сепсисом, получавших и не получавших иммунозаместительную терапию Пентаглобином.



- 1 группа - дети, получившие терапию Пентаглобином с 3-х суток жизни
- 2 группа - дети, получившие терапию Пентаглобином с 7-8 суток жизни
- 3 группа - дети, не получавшие терапию Пентаглобином

Динамика уровней IgA у детей с ранним неонатальным сепсисом, получавших и не получавших иммунозаместительную терапию Пентаглобином.



- 1 группа - дети, получившие терапию Пентаглобином с 3-х суток жизни
- 2 группа - дети, получившие терапию Пентаглобином с 7-8 суток жизни
- 3 группа - дети, не получившие терапию Пентаглобином

Иммуноterapia при неонатальном сепсисе

II. Коррекция клеточного звена иммунитета.

1. Абсолютная лимфопения по общему анализу крови или дефицит функциональных субпопуляций лимфоцитов при фенотипировании.

Распространенность лимфопении у больных новорожденных детей.

- Из 279 новорожденных детей, лечившихся в ДКБ №13 имени Н.Ф.Филатова в 2003-2005 годах, лимфопения отмечалась у 168 (60,2%).
- В 2003-2005 годах из 20 детей с неонатальным сепсисом абсолютная лимфопения имела место у 17 детей (85%).

Сравнение частот абсолютной лимфопении и абсолютной нейтропении при раннем неонатальном сепсисе.

| | Абсолютная лимфопения $(\leq 2 \times 10^9/\text{л})$. | Абсолютная нейтропения $(\leq 1,8 \times 10^9/\text{л})$. | P (точный 2-сторонний критерий Фишера) |
|--------------------------|---|--|--|
| Частота цитопении | 13 из 79 (16,5%) | 3 из 79 (3,8%) | 0,015 |

Уровни летальности
в группах новорожденных детей
с гнойно-септической патологией
с однократной и стойкой абсолютной
лимфопенией.

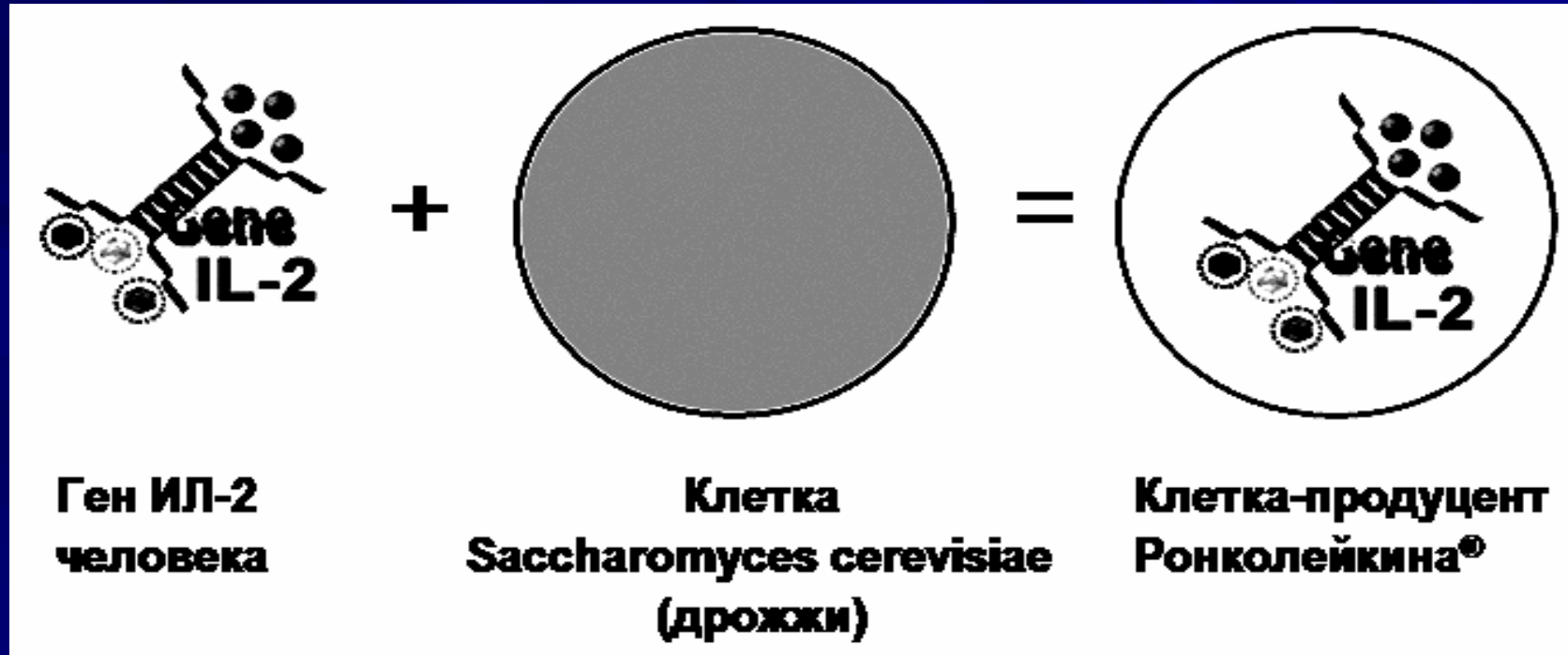
| | При <u>однократной</u> лимфопении | При <u>стойкой</u> лимфопении | P (точный 2-сторонний критерий Фишера) |
|---|--|--|---|
| Количество умерших детей | 6 из 64 (9,4%) | 12 из 41 (29,3%) | 0,02 |

Ронколейкин® -

**рекомбинантный интерлейкин-2
человека;**

**структурный и функциональный
аналог аутокринного фактора роста
лимфоцитов – интерлейкина-2.**

Схема получения продуцента rIL-2 на основе штамма непатогенных дрожжей-сахаромицетов.



Ронколейкин получают методами генной инженерии из клеток-продуцентов рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей вида *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которого встроен ген человеческого ИЛ-2. Активная субстанция Ронколейкина – рекомбинантный дрожжевой ИЛ-2 человека – является полипептидом, состоящим из 133 аминокислот с молекулярной массой около 15,4 кДа.

Ронколейкин® - отечественный рекомбинантный интерлейкин-2 человека

В 1989 был создан в лаборатории биохимической генетики Санкт-Петербургского Государственного Университета .

В 1995 был зарегистрирован в России.

С февраля 2008 разрешен к применению в педиатрии и неонатологии в Российской Федерации.

«БИОТЕХ» ООО, Лаборатория биохимической генетики Санкт-Петербургского Государственного Университета

- полный (структурный и функциональный) аналог эндогенного ИЛ-2;
- продуцируется апатогенным штаммом дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*;
- минимальное количество побочных эффектов в отличие от зарубежных аналогов **Proleukin®**, **Aldesleukin®** Cetus, Chiron (Emeryville, CA, США), EuroCetus (Амстердам, Нидерланды); **Tecleukin®** (F.Hoffman-LaRoche ltd. (Франция)
- сфера применения намного шире, чем у зарубежных аналогов.

Иммунологические эффекты интерлейкина-2



Патогенетическое обоснование назначения препарата Ронколейкин® в комплексной терапии неонатального сепсиса.

- усиливает активацию, пролиферацию и дифференцировку и выполнение эффекторных функций различными субпопуляциями лимфоцитов;
- способствует становлению адаптивного иммунного ответа на антигены возбудителей заболевания;
- регулирует баланс про- и противовоспалительных цитокинов в ходе иммунного ответа.

Показания к назначению

Ронколейкина®:

Неонатальный сепсис и тяжелые локализованные инфекции, в том числе гнойно-септические осложнения послеоперационного периода.

Лабораторным критерием к включению
Ронколейкина в комплексную терапию являлось
наличие у детей

абсолютной лимфопении

(менее 2×10^9 лимфоцитов в 1 л).

Схема применения Ронколейкина®

Ронколейкин вводится в дозе 50000 - 100000 МЕ препарата на 1 кг массы тела в сутки в физиологическом растворе хлорида натрия (5-10 мл/кг в сутки);

- внутривенно капельно со скоростью не более 6 мл/час, общая длительность инфузии – **не менее 2 часов**;

- **двухкратно** с интервалом в 72 часа.

Уровни летальности
в группах детей с лимфопенией в зависимости от
получения ими иммуномодулирующей терапии
Ронколейкином®.

| | Дети, получавшие Ронколейкин (n = 85) | Дети без иммунокоррекции (n = 60) | Р (точный 2- сторонний критерий Фишера) |
|---|--|--|---|
| Дети с сепсисом, не имевшие показаний к хирургическому лечению | 1 из 60 (1,7%) | 7 из 50 (14%) | 0,02 |

Отношение шансов (Odds Ratio) = 9,6 (1,1 - 218,9)

Относительный риск (Relative Risk) = 8,4 (1,1 - 184,3)

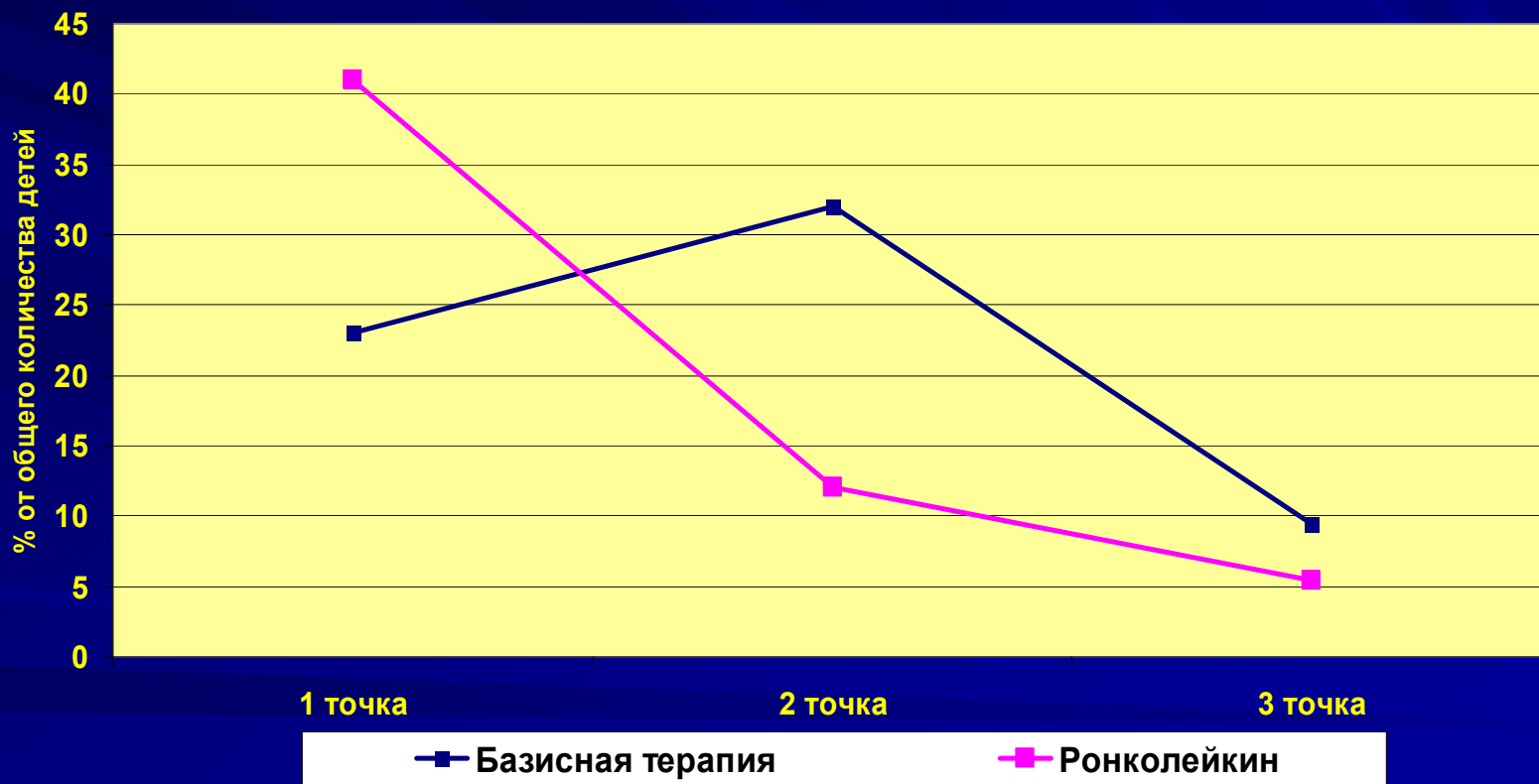
Уровни летальности в группах детей с лимфопенией в зависимости от получения ими иммуномодулирующей терапии Ронколейкином®.

| | Дети, получавшие Ронколейкин (n = 85) | Дети без иммунокоррекции (n = 60) | Р (точный 2-сторонний критерий Фишера) |
|--|---|---|--|
| Дети в после- операционном периоде | 6 из 25 (24%) | 5 из 10 (50%) | 0,22 |
| Дети, не имевшие показаний к хирургическому лечению | 1 из 60 (1,7%) | 7 из 50 (14%) | 0,02 |
| Всего | 7 из 85 (8,2%) | 12 из 60 (20%) | 0,047 |

Сравнение клинических показателей у детей, получивших и не получивших Ронколейкин, во второй точке исследования

| Показатель клинического состояния | С Ронколейкином | | Без Ронколейкина | | P (ТКФ) |
|-----------------------------------|-----------------|------|------------------|------|---------|
| | N | % | N | % | |
| Пневмония | 31 | 37,3 | 47 | 79,7 | <0,001 |
| ИВЛ | 29 | 34,9 | 38 | 64,4 | <0,001 |
| Полное парентеральное питание | 12 | 14,4 | 18 | 30,5 | 0,03 |
| Полное энтеральное питание | 12 | 14,4 | 2 | 3,4 | 0,04 |

Доля детей, имевших положительный посев крови в группах новорожденных, получавших и не получавших Ронколейкин®.



Показатели гемограммы у детей с гнойно-септической патологией после лечения Ронколейкином[®] и в контрольной группе.

| Параметр | N | Me [LQ; UQ] | N | Me [LQ; UQ] | P |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|------------------|------------------|--------|
| | С Ронколейкином | | Без Ронколейкина | | |
| Нейтрофилы (%) | 83 | 50 [41; 67] | 59 | 59 [50; 70] | 0,004 |
| Сегментоядерные гранулоциты (%) | 83 | 46 [39; 59] | 59 | 55 [45; 64] | 0,007 |
| Лимфоциты (%) | 83 | 37 [25; 44] | 59 | 25 [16; 32] | <0,001 |
| Лимфоциты (абс.) | 83 | 3,69 [2,62; 5,49] | 59 | 3,12 [1,77; 4,6] | 0,011 |

Уровни ИЛ-8 в сыворотке крови детей с гнойно-септической патологией и лимфопенией после применения Ронколейкина® и в контрольной группе.

| Параметр | N | Me [LQ; UQ] | N | Me [LQ; UQ] | P |
|--------------|-----------------|-------------------|------------------|---------------|-------|
| | С Ронколейкином | | Без Ронколейкина | | |
| ИЛ-8 (пг/мл) | 27 | 34,8 [18,9; 94,8] | 39 | 114 [42; 300] | 0,002 |

Показатели иммунограммы у детей с гнойно-септической патологией после лечения Ронколейкином[®] и в контрольной группе.

| Параметр | N | Me [LQ; UQ] | N | Me [LQ; UQ] | P |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------|
| | <u>С Ронколейкином</u> | | Без Ронколейкина | | |
| CD3 % | 13 | 63 [61; 70] | 29 | 54 [46; 61] | 0,006 |
| CD8 % | 18 | 22 [16; 28] | 29 | 15 [10; 18] | 0,002 |
| CD16 + CD56 % | 18 | 12 [5; 17] | 29 | 4 [3; 6] | <0,001 |
| CD16 + CD56 абс. | 18 | 0,31 [0,18; 0,81] | 29 | 0,16 [0,08; 0,32] | <0,001 |

Количество детей, выписанных домой в удовлетворительном состоянии до 29 суток от момента регистрации абсолютной лимфопении.

| | Дети, получавшие Ронколейкин® | Дети, получавшие базисную терапию | Р |
|-----------------------------|--|--|--------------|
| Количество детей | 41 из 85 (49,4%) | 10 из 60 (16,7%) | 0,024 |

Иммуноterapia при неонатальном сепсисе

II. Коррекция клеточного звена иммунитета.

2. Абсолютная нейтропения по общему анализу крови или дефекты фагоцитоза

→ **Ликопид.**

Гипоэргическое течение сепсиса, развитие нейтропении

■ Патогенетически целесообразно

усилить функцию макрофагов,
увеличить количество и
функциональную активность
нейтрофилов

Ликопид -

- Глюкозаминил-мурамил-дипептид.
- Минимальный биологически активный фрагмент клеточной стенки большинства бактерий.
- Действует на клетки моноцитарно-макрофагальной природы через внутриклеточные NOD2 – рецепторы, запуская трансдукцию сигнала внутрь клетки.

**МДП –составной компонент пептидогликана
клеточной стенки бактерий обладает
таким же иммуностимулирующим и
адъювантным действием,
как и целые клетки микобактерий**

(Lederer E.,1974)

Схема применения препарата Ликопид у новорожденных детей.

- доза 0,5 мг (1/2 таблетки) 2 раза в день в течение 7-10 дней.
- ЛИКОПИД растворяют в 5-10 мл теплой кипяченой воды и дают внутрь с ложки, через соску или зонд за 20-30 минут до кормления.



Иммуноterapia при неонатальном сепсисе

II. Коррекция клеточного звена иммунитета.

3. Снижение количества цитотоксических лимфоцитов при фенотипировании или дефекты цитотоксичности

→ Виферон (рекомбинантный ИФН- α 2b человека).

Особенности иммунотерапии препаратами рекомбинантных цитокинов

- Является разновидностью посиндромной терапии тяжелых инфекций, направленной на коррекцию нарушений клеточного звена иммунитета, и не зависит от этиологии инфекции.
- Усиливает антибактериальный и противовирусный иммунитет посредством активации функций различных субпопуляций лимфоцитов, в том числе цитотоксических лимфоцитов, и эффективного удаления из организма клеток, зараженных внутриклеточными возбудителями.
- Действует через рецепторы к цитокинам на клетках иммунной системы, импульсно запускает трансдукцию сигнала внутрь клетки и активацию лимфоцитов.
- Не требует поддержания постоянной концентрации цитокинов в сыворотке крови.

Особенности противовирусного иммунитета у новорожденных детей.

- Малая клеточная продукция и низкая концентрация ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови.
- Дальнейшее угнетение синтеза эндогенного ИФН при бактериальных и вирусных инфекциях и при перинатальной гипоксии.
- Быстрое развитие абсолютной лимфопении при тяжелых неонатальных инфекциях, снижение количества CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов.
- Достоверное усиление цитотоксичности лимфоцитов и макрофагов под действием экзогенных ИФН и/или ИЛ-2 (Montagna N., 1988).

Авторское свидетельство №1309984,
рег. в 1987 году.

■ **Долецкий С.Я., Соловьев В.Д. и соавт.**

■ Применение рекомбинантного человеческого интерферона-α (Виферона) снижало летальность при неонатальном сепсисе в **2,9** раза.

■ При этом внутрибольничное инфицирование снижалось в **2,5** раза.

СОСТАВ ВИФЕРОНА

Рекомбинантный
 $\alpha 2b$ -интерферон

α токоферола ацетат
(витамин E)

Аскорбиновая
кислота

Товарный знак виферон (VIFERON).
Запатентован (патент №2024253),

Схема назначения препарата Виферон новорожденным детям.

Доношенным и недоношенным новорожденным детям назначают ВИФЕРОН (150 000 ЕД) .

- Доношенным и недоношенным новорожденным с ГВ более 34 недель препарат вводят по 1 свече 2 раза в сутки через 12 часов.
- Курс лечения составляет 5-7 дней.
- Недоношенным новорожденным детям с гестационным возрастом менее 34 недель показан курс ВИФЕРОНА по 1 свече 3 раза в сутки через 8 часов.
- Курс лечения составляет не менее 5 дней

Показатели летальности при внутриутробной инфекции смешанной этиологии после терапии Вифероном.

| | Базисная терапия + Виферон | Базисная терапия. | P (2-сторонний точный критерий Фишера) |
|--|----------------------------|-------------------|--|
| Внутриутробная инфекция | 4/81 4,9% | 7/38 18,4% | 0.036 |
| OR = 0,23 95% CI (0,05 - 0,96) RR = 0,27 95% CI (0,07 - 0,96) | | | |

Показатели летальности при некротизирующем энтероколите после терапии Вифероном.

| | Базисная терапия + Виферон | Базисная терапия. | P (2-сторонний точный критерий Фишера) |
|--|----------------------------------|----------------------|--|
| Энтероколит | 2/45 4,4% | 6/20 30% | 0.008 |
| OR = 0,109 95% CI (0,013 - 0,706) RR = 0,148 95% CI (0,021 - 0,739) | | | |

Результаты повторного исследования биологических сред у детей с маркерами инфекционно активного ВПГ в крови

| | <u>Виферон</u> N=6 | <u>Базисная терапия</u> N=11 | P (ТКФ) |
|--|-----------------------|---------------------------------|--------------|
| Элиминация вирусов | 4/6 66,7% | 3/11 27,3% | 0,16 |
| Снижение количества ВПГ | 1/6 16,7% | 0/11 0% | |
| Увеличение количества ВПГ и ЦМВ | 0/6 0% | 6/11 54,5% | 0,042 |
| Элиминация ВПГ с появлением ЦМВ | 1/6 16,7% | 2/11 18,2% | |
| <u>Положительная динамика</u> | 5/6 83,3% | 3/11 27,3% | 0,049 |



Dräger

Photo-Therapy 4000

PHILIPS

Dräger

При сочетании нарушений гуморального и клеточного звеньев иммунитета

- целесообразно
комбинирование методов
иммунотерапии,
направленных на коррекцию
всех выявленных нарушений.



Большое спасибо!





Спасибо за внимание!!!