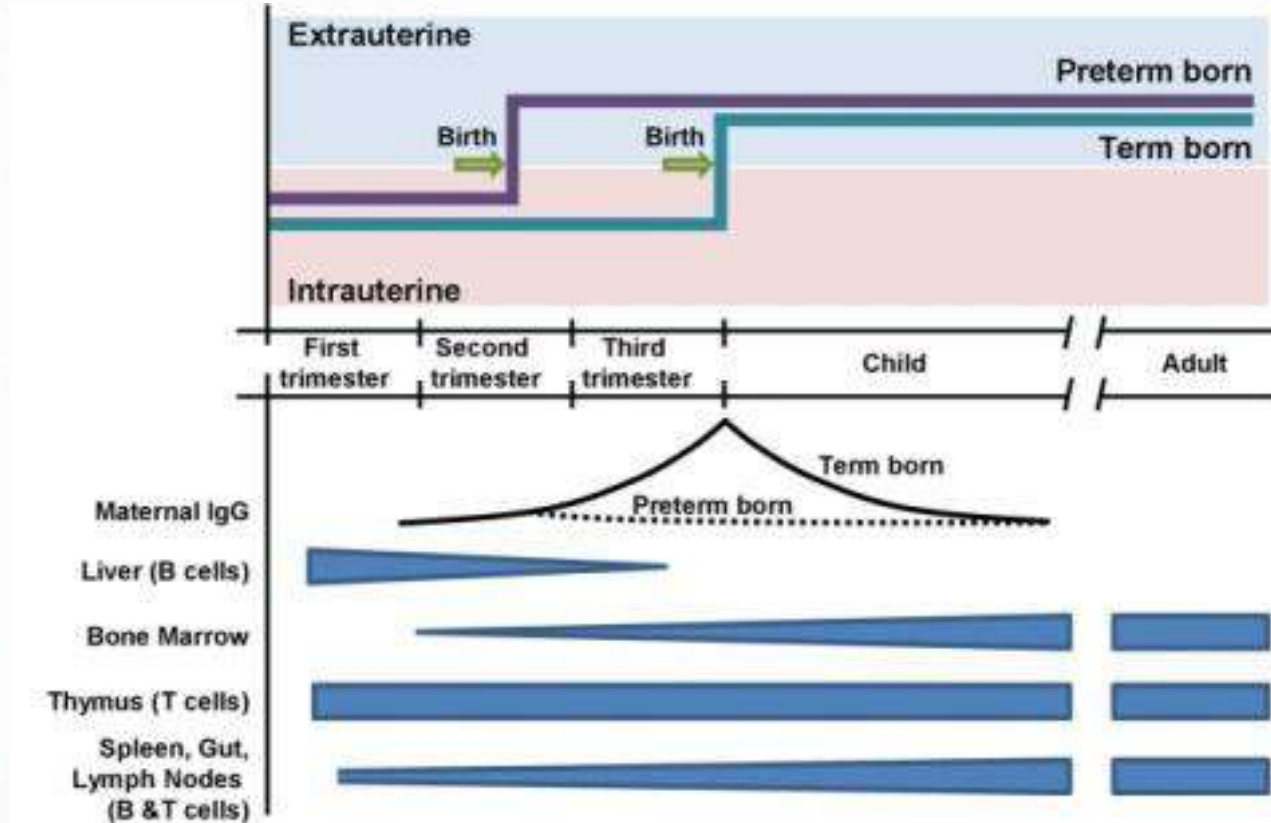


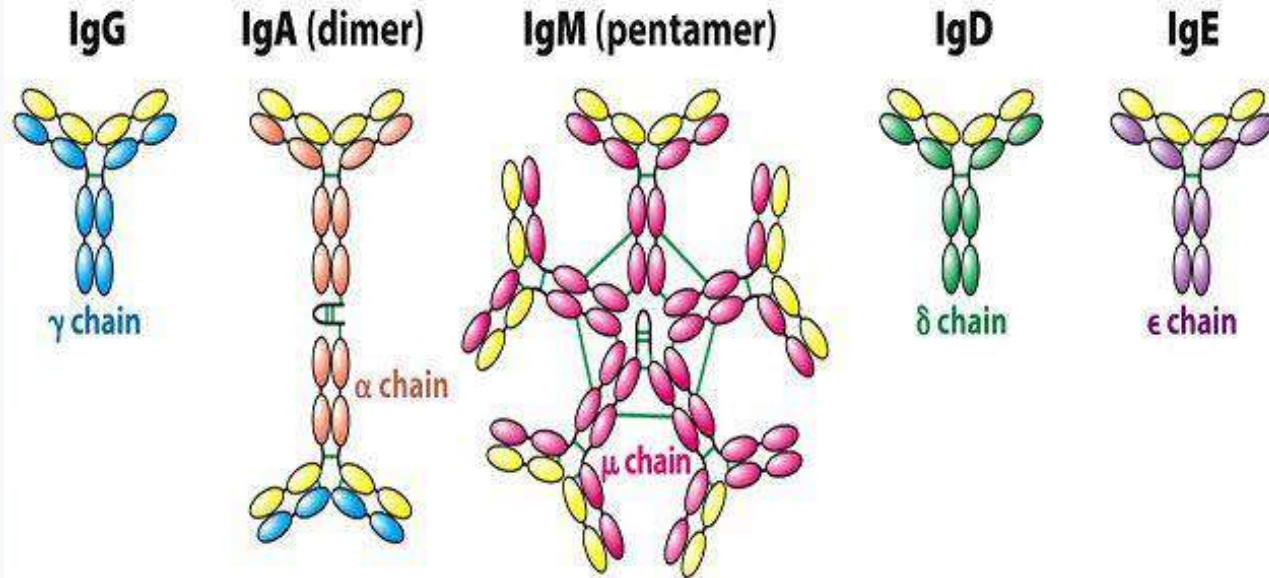
# NỒNG ĐỘ IMMUNOGLOBULIN G, M VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI NHIỄM KHUẨN Ở TRẺ ĐẸ NON

Khoa, phòng: Trung tâm Sơ Sinh – Bệnh viện Nhi TW  
Người thực hiện: BS Nguyễn Thị Hồng Loan

- Đẻ non: 10% trẻ sơ sinh, 35% tử vong.
- Khoảng 1 triệu trẻ đẻ non tử vong do biến chứng của đẻ non
- Nhiễm khuẩn sơ sinh: nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở sơ sinh non tháng
- Trẻ ĐN cần nhiều can thiệp xâm lấn, hệ miễn dịch chưa hoàn thiện => nguy cơ nhiễm khuẩn cao



Sybelle Goedicke-Fritz, Christoph Härtel, Gabriela Krasteva-Christ et al. (2017), Preterm Birth Affects the Risk of Developing Immune-Mediated Diseases, *Frontiers in immunology*



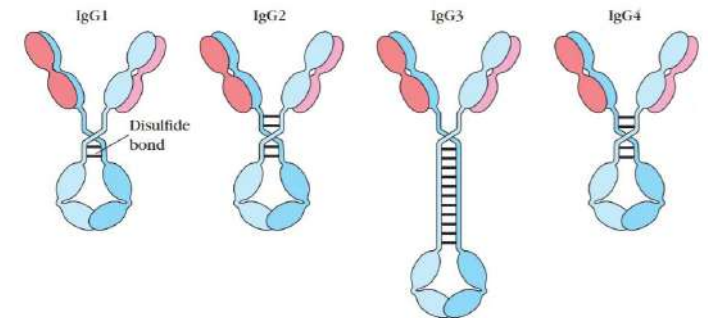
Dựa vào sự khác biệt trình tự acid amin ở vùng hằng định của chuỗi nặng:

- IgG: chuỗi nặng Gama
- IgA: chuỗi nặng Alpha
- IgM: chuỗi nặng Mui
- IgD: chuỗi nặng Delta
- IgE: chuỗi nặng Epsilon



## -IgG có 4 dưới nhóm: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

|                                   | IgG1 | IgG2           | IgG3                 | IgG4            |
|-----------------------------------|------|----------------|----------------------|-----------------|
| <b>General</b>                    |      |                |                      |                 |
| Molecular mass (kD)               | 146  | 146            | 170                  | 146             |
| Amino acids in hinge region       | 15   | 12             | 62 <sup>a</sup>      | 12              |
| Inter-heavy chain disulfide bonds | 2    | 4 <sup>b</sup> | 11 <sup>a</sup>      | 2               |
| Mean adult serum level (g/l)      | 6.98 | 3.8            | 0.51                 | 0.56            |
| Relative abundance (%)            | 60   | 32             | 4                    | 4               |
| Half-life (days)                  | 21   | 21             | 7/~21 <sup>a</sup>   | 21              |
| Placental transfer                | ++++ | ++             | ++/++++ <sup>a</sup> | +++             |
| <b>Antibody response to:</b>      |      |                |                      |                 |
| Proteins                          | ++   | +/-            | ++                   | ++ <sup>e</sup> |
| Polysaccharides                   | +    | +++            | +/-                  | +/-             |
| Allergens                         | +    | (-)            | (-)                  | ++              |



- IgG kháng thể chính trong huyết thanh
- Kháng thể duy nhất qua hàng rào nhau thai (nhau thai có thụ thể với vùng Fc của IgG)
- Trẻ sơ sinh đủ tháng lúc sinh có IgG cao hơn mẹ
- Thời gian bán hủy của IgG: 30 ngày

*Genevieve G. Fouda, David R. Martinez, Geeta K. Swamy et al. (2018). The Impact of IgG transplacental transfer on early life immunity, ImmunoHorizons*

*Patricia Palmeira, Camila Quinello, Ana Lúcia Silveira-Lessa et al. (2012), "IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies", Clinical & developmental immunology.*

Passive and active immunity in infants born to mothers with SARS-CoV-2 infection during pregnancy: prospective cohort study.

Song D, Prah M, Gaw SL, Narasimhan SR, Rai DS, Huang A, Flores CV, Lin CY, Jigmeddagva U, Wu A, Warriar L, Levan J, Nguyen CBT, Callaway P, Farrington L, Acevedo GR, Gonzalez VJ, Vaaben A, Nguyen P, Atmosfera E, Marleau C, Anderson C, Misra S, Stemmler M, Cortes M, McAuley J, Metz N, Patel R, Nudelman M, Abraham S, Byrne J, Jegatheesan P.

BMJ Open. 2021 Jul 7;11(7):e053036. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053036.

**Conclusions:** Maternal SARS-CoV-2 IgG is efficiently transferred across the placenta when infections occur more than two months before delivery. Maternally-derived passive immunity may protect infants up to six months of life. Neonates mount a strong antibody response to perinatal SARS-CoV-2 infection.

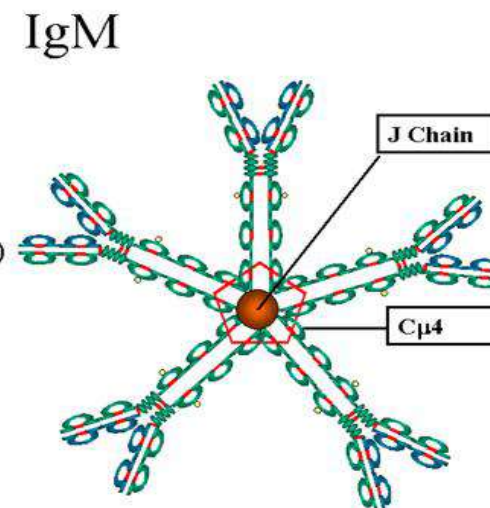
- IgG: mẹ sang con từ 8 tuần thai
- 17-22 tuần: khoảng 10% IgG của mẹ qua rau thai
- 30 tuần: khoảng 50% IgG của mẹ qua rau thai
- IgG từ mẹ sang con chủ yếu vào 3 tháng cuối (nhất là sau 32 tuần)
- IgG trẻ đẻ non thấp hơn (tương quan với tuổi thai, cân nặng)

*Genevieve G. Fouda, David R. Martinez, Geeta K. Swamy et al. (2018). The Impact of IgG transplacental transfer on early life immunity, ImmunoHorizons*



- Cấu trúc của kháng thể IgM: chủ yếu dạng pentamer (5 chuỗi globulin)
- Khối lượng phân tử lớn 970kDa
- Kháng thể đầu tiên tiếp xúc kháng nguyên lạ

- Structure
  - Pentamer (19S)
  - Extra domain (C<sub>H4</sub>)
  - J chain



- IgM không qua được rau thai
- Do thai tự sản xuất
- Thai nhi bắt đầu sản xuất IgM từ tuần thứ 8
- Tuần 24 – 30: mỗi tuần tăng 0,006 g/L
- Tuần 30 – 40: mỗi tuần tăng 0,004 g/L
- Trẻ sơ sinh đủ tháng:  $0,106 \pm 0,060$  g/L (người lớn:  $1,005 \pm 0,511$  g/L)

- IgG truyền từ mẹ sang con => bảo vệ trẻ khỏi nhiễm khuẩn
- IgG thấp, nguy cơ nhiễm khuẩn cao.
- IgM > 0,2 g/L gợi ý có nhiễm khuẩn trong tử cung.

Maria Esther J. Ceccon, Edna M. A. Diniz, Magda M. C. Sampaio et al. (1996), Immunoglobulin levels of neonates with risk factors for early sepsis at different gestational ages: Comparative analysis between neonates with and without infection

K. Sandberg, A. Fasth, A. Berger et al. (2000), Preterm infants with low immunoglobulin G levels have increased risk of neonatal sepsis but do not benefit from prophylactic immunoglobulin G



## Tetanus and diphtheria immunity among term and preterm infant-mother pairs in Turkey, a country where maternal and neonatal tetanus have recently been eliminated

Tugba Erener-Ercan <sup>1</sup>, Mustafa Aslan, Mehmet Vural, Ethem Erginoz, Bekir Kocazeybek, Gokmen Ercan, Lale Wetherilt Turkgeldi, Yildiz Perk

Affiliations + expand

PMID: 25172444 DOI: 10.1007/s00431-014-2400-9

### Abstract

The aim of our study was to investigate the anti-tetanus and anti-diphtheria antibody titres and the placental transfer of these antibodies in a group of vaccinated and unvaccinated mothers and their term or preterm offsprings. Anti-tetanus and anti-diphtheria toxoid IgG antibodies were measured quantitatively by ELISA in 91 infant-mother pairs. Protective concentrations of anti-tetanus and anti-diphtheria were found in 58.3 and 50% of mothers in the unvaccinated group and 94.5 and 85.5% of the mothers in the vaccinated group. Protective concentrations were found in 63.9 and 50% of cord samples, respectively, in the unvaccinated group and in 96.4 and 85.5% of cord samples, respectively, in the vaccinated group ( $p = 0.0001$ ). There were no differences in the maternal and cord geometric mean concentrations (GMCs) of anti-toxoid antibodies between those who received two doses or one dose of Td. The GMCs of maternal and cord anti-tetanus and anti-diphtheria were statistically similar between preterm and term groups. Placental transfer ratios (TR) for anti-tetanus and anti-diphtheria were 175 and 150%, respectively, in the preterm group and 213 and 178%, respectively, in the term group. There was a strong correlation between maternal and cord anti-toxoid antibody levels. Maternal vaccination was the only predictor of having protective concentrations of anti-toxoid antibodies in cord blood.

## Immunology of the Fetus and Newborn

Joern-Hendrik Weitkamp, ... Ofer Levy, in *Avery's Diseases of the Newborn (Tenth Edition)*, 2018

### Immunoglobulin M

IgM is the only isotype besides IgG that binds and activates complement. IgM has a half-life in the blood of 5 days. The concentration of IgM in the blood increases from a mean of 6 mg/dL in infants born at less than 28 weeks' gestation to 11 mg/dL for those born at term (Avrech et al., 1994). This IgM is likely to be preimmune and not the result of a B-cell response to foreign antigens. Rather, it is likely enriched for polyreactive natural antibodies that may play an important role in innate defense against infection. Postnatal IgM concentrations rise rapidly for the first month and then more gradually, presumably in response to antigenic stimulation in both premature infants and term infants. By 1 year of age, the values are approximately 60% of those in adults. Because maternal-fetal transport of IgM does not occur, elevated (greater than 20 mg/dL) IgM concentrations in UCB suggest possible intrauterine infections, although many infants with congenital infections have normal values.



# MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU



1. Nồng độ IgG, IgM ở trẻ đẻ non để tham chiếu cho trẻ đẻ non ở đơn vị chăm sóc đặc biệt?



2. Mối liên quan giữa IgG, IgM với nhiễm khuẩn ở trẻ đẻ non?

- Trẻ đẻ non nhập viện trong vòng 72 giờ tuổi
- Trẻ không truyền máu trước đó
- Trẻ không bị bệnh lý bẩm sinh, di truyền, dị tật
- Lấy cả trẻ có tình trạng nhiễm khuẩn và không nhiễm khuẩn lúc vào viện (trẻ không có NKSS lúc vào: giá trị IgG IgM được lấy để tham chiếu; trẻ có NK: tìm mối liên quan giữa IgG, IgM với NKSS)

*S. Alkan Ozdemir, E. A. Ozer, S. Kose et al. (2016), Reference values of serum IgG and IgM levels in preterm and term newborns, J Matern Fetal Neonatal Med. Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, Turkey*

- **Trẻ đẻ non:** tuổi thai dưới 37 tuần
- **Nhiễm khuẩn sơ sinh:** là nhiễm khuẩn trong vòng 28 ngày tuổi đầu tiên.

Tiêu chuẩn chẩn đoán theo Anaes:

- Nhiễm khuẩn chắc chắn: có dấu hiệu LS của NK + cấy máu/DNT (+)
- Nhiễm khuẩn nhiều khả năng: có dấu hiệu LS của NK và/hoặc XN sinh học bất thường + cấy dịch ngoại biên dương tính
- Nhiễm khuẩn có thể: có dấu hiệu LS của NK và/hoặc kết quả XN bất thường + cấy dịch ngoại biên âm tính

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (2002), Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né, ANAES/Service des recommandations et références professionnelles

- Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 1: trẻ đẻ non đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, không có nhiễm khuẩn sơ sinh lúc vào viện
- Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 2: tất cả trẻ đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, được điều trị tại bệnh viện nhi đến khi trẻ khởi ra viện hoặc tử vong/xin về
- Địa điểm: Trung Tâm Sơ sinh – Bệnh viện Nhi Trung ương
- Thời gian: 01/09/2020 – 31/08/2021



- Nghiên cứu mô tả cắt ngang
- Chọn mẫu ngẫu nhiên

86 trẻ đẻ non

- Chỉ XN IgG, IgM duy nhất lúc vào viện
- LS,CLS

24 trẻ có NKSS

62 trẻ không NKSS

Mục tiêu 1: Nồng độ IgG, IgM ở trẻ đẻ non

LS, CLS lúc nằm viện

39 trẻ NKSS

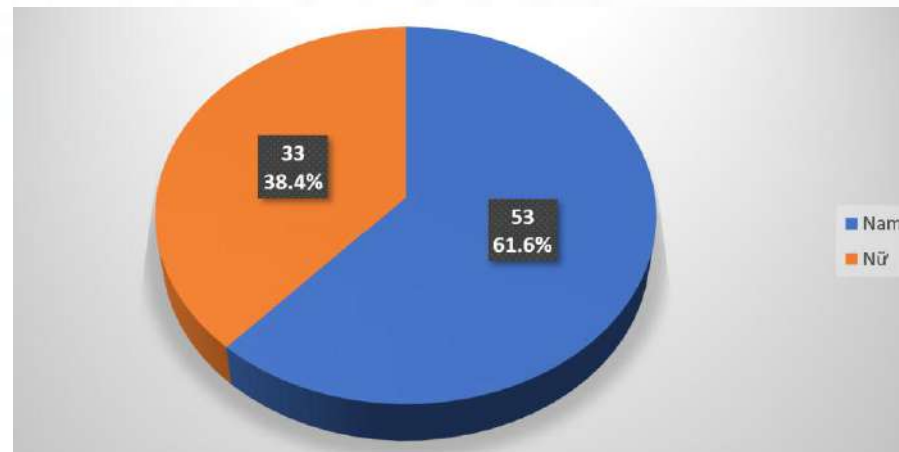
23 trẻ không NKSS

Liên quan giữa IgM và NKSS

Liên quan giữa IgG và NKSS

Mục tiêu 2: mối liên quan giữa IgG, IgM với NK ở trẻ ĐN

- 86 trẻ đẻ non:
  - + 24 trẻ có NKSS từ lúc vào viện,
  - + 62 trẻ không có NKSS lúc vào viện
- Tuổi thai trung bình:  $30,15 \pm 2,98$  tuần  
(28-<34 tuần: 50%)
- Cân nặng trung bình:  $1460,7 \pm 563,9$  g  
(1000-1500g: 34,9%)



# ĐẶC ĐIỂM CHUNG

- Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 1: 62 trẻ không có NKSS lúc vào viện:

| Tuần thai   | n  | Tỉ lệ %     |
|-------------|----|-------------|
| 34-<37 tuần | 9  | 14.5        |
| 32-<34 tuần | 8  | 12.9        |
| 28-<32 tuần | 34 | <b>54.8</b> |
| <28 tuần    | 11 | 17.8        |
| Tổng        | 62 | 100%        |

| Cân nặng    | n  | Tỉ lệ %     |
|-------------|----|-------------|
| >2500g      | 2  | 3.2         |
| 1500-<2500g | 26 | <b>41.9</b> |
| 1000-<1500g | 20 | 32.3        |
| <1000g      | 14 | 22.6        |
| Tổng        | 62 | 100         |



Table 2. Gestational age related serum IgG levels (mg/dL) in newborn infants.

| Gestational age (weeks) | Number of subject | Geometric mean $\pm$ SD | Min-max  | 95% CI       |
|-------------------------|-------------------|-------------------------|----------|--------------|
| $\leq 28$               | 67                | 371.3 $\pm$ 150         | 152-963  | 339.9, 406.9 |
| 29-31                   | 64                | 543.1 $\pm$ 143         | 312-873  | 508.5, 579.9 |
| 32-37                   | 85                | 671.8 $\pm$ 165.4       | 330-1100 | 638.1, 705.7 |
| $\geq 38$               | 84                | 791.5 $\pm$ 234.9       | 406-2080 | 748.1, 838.5 |

Table 4. Serum IgG levels (mg/dL) according to the birth weight.

| Birth weight (g) | No. subject | Geometric mean $\pm$ SD | Min-max  | 95% CI       |
|------------------|-------------|-------------------------|----------|--------------|
| $\leq 750$       | 27          | 346.6 $\pm$ 145.0       | 152-665  | 299.6, 405.5 |
| 751-1000         | 30          | 372.9 $\pm$ 143.7       | 263-963  | 333.9, 412.6 |
| 1001-1500        | 56          | 523.5 $\pm$ 167.2       | 268-935  | 482.7, 566.1 |
| 1501-2000        | 40          | 629.4 $\pm$ 148.3       | 312-1080 | 582.9, 676.4 |
| 2001-2500        | 33          | 670.0 $\pm$ 184.0       | 350-1100 | 613.1, 735.8 |
| $> 2500$         | 114         | 750.5 $\pm$ 226.6       | 426-2080 | 713.4, 790.7 |

*S. Alkan Ozdemir, E. A. Ozer, S. Kose et al. (2016), Reference values of serum IgG and IgM levels in preterm and term newborns, J Matern Fetal Neonatal Med*

## Nồng độ Immunoglobulin G theo tuổi thai

| Tuổi thai      | n  | IgG (g/L)   | Min-max      | p           |
|----------------|----|-------------|--------------|-------------|
| 34 - < 37 tuần | 9  | 7,72 ± 1,23 | 5,03 - 9,69  |             |
| 32 - < 34 tuần | 8  | 6,77 ± 2,25 | 2,26 - 9,35  |             |
| 28 - < 32 tuần | 34 | 6,25 ± 2,84 | 2,07 - 19,92 | <b>0,01</b> |
| < 28 tuần      | 11 | 3,98 ± 1,07 | 2,57 - 5,13  |             |

*ANOVA test*

## Nồng độ Immunoglobulin G theo cân nặng

| Cân nặng (g)   | n  | IgG (g/L)   | Min-max      | p           |
|----------------|----|-------------|--------------|-------------|
| 1500 - < 2500g | 26 | 7,12 ± 3,04 | 2,26 - 19,92 | <b>0,01</b> |
| 1000 - < 1500g | 20 | 5,59 ± 1,71 | 2,07 - 8,70  |             |
| < 1000g        | 14 | 4,83 ± 1,69 | 2,67 - 8,13  |             |

*ANOVA test*

## [Immunoglobulin levels in premature infants on a neonatology unit]

[Article in Dutch]

E A Voeten <sup>1</sup>, B A Semmekrot, C M Weemaes

Affiliations + expand

PMID: 8211941

### Abstract

Serum IgG, IgA and IgM concentrations of premature infants, 21 boys and 17 girls, gestational age 29.8 +/- 2.5 weeks, birth weight 1243 +/- 378 gram, were measured during the first weeks post partum. At birth, IgG concentrations of newborn infants correlate with gestational age. Subsequently a gradual decline of IgG concentrations occurs. Infants of 25-29 weeks gestational age appeared to have significantly lower IgG concentrations if compared to infants of 29-32 weeks gestational age. IgA concentrations remained below the detection limit during the period covered by this study, whereas serum IgM concentrations showed a gradual increase. Significantly more infants from the group with IgG < 400 mg/dl, measured at the first day of life, had infections if compared to the group with IgG > 400 mg/dl. Exchange transfusions and administration of fresh frozen plasma (FFP) resulted in a rise of immunoglobulin concentrations, whereas administration of packed cells (PC's) and pasteurised plasma protein solution (GPO) did not.



## Nồng độ Immunoglobulin G và NKSS

|           | Có NKSS (39) | Không NKSS (23) | P            |
|-----------|--------------|-----------------|--------------|
| IgG (g/L) | 5,54 ± 1,99  | 7,03 ± 3,14     | <b>0,408</b> |

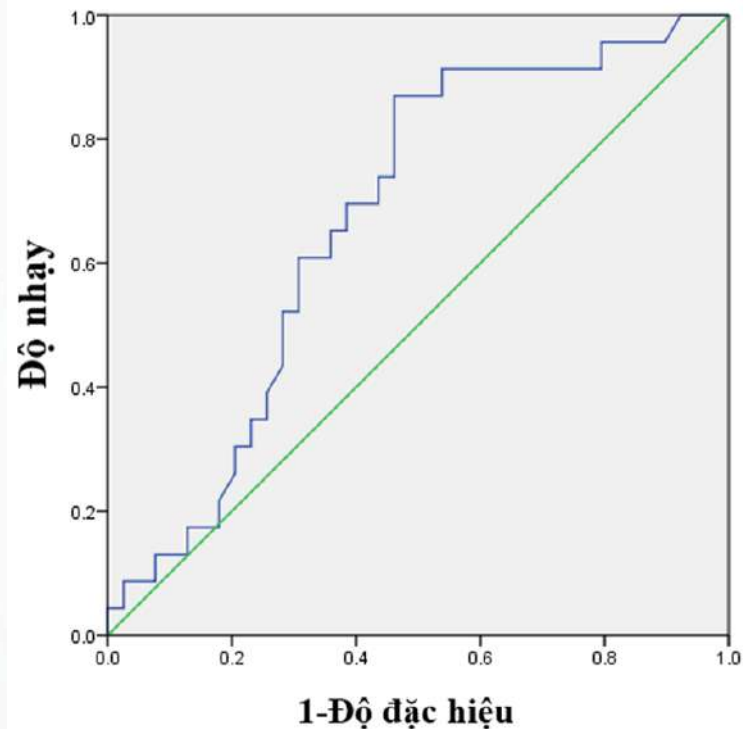
*t-test*

Ở 62 trẻ không có NKSS lúc vào viện thấy:

IgG (lúc vào viện) ở trẻ có NKSS thấp hơn trẻ không có NKSS, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê



Điểm cut off nồng độ IgG lúc vào viện của trẻ đẻ non, dự báo nguy cơ nhiễm khuẩn sơ sinh khi nằm điều trị cho trẻ



| AUC   | 95%CI       | Điểm cắt | Độ nhạy | Độ đặc hiệu |
|-------|-------------|----------|---------|-------------|
| 0,672 | 0,536-0,807 | 5,285    | 87%     | 46,2%       |

**Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ IgG và nhiễm khuẩn sơ sinh**

*Nhận xét:* Giá trị điểm cắt nồng độ IgG là **5,285 g/L**, diện tích dưới đường cong là 0,672, độ nhạy 87%, độ đặc hiệu 46,2%.

## Nồng độ Immunoglobulin G và NKSS

| Nồng độ<br>IgG | NKSS (39)   |      | Không NKSS<br>(23) |      | OR | 95% CI | p |
|----------------|-------------|------|--------------------|------|----|--------|---|
|                | n           | %    | n                  | %    |    |        |   |
|                | < 5,285 g/L | 21   | 87,5               | 3    |    |        |   |
| ≥ 5,285 g/L    | 18          | 47,4 | 20                 | 52,6 |    |        |   |

*t-test*

**Nhận xét:** trẻ có IgG (lúc vào viện) thấp < 5,285 g/L có nguy cơ NKSS cao gấp 7,78 lần trẻ có IgG > 5,285 g/L

Maria Esther J. Ceccon, Edna M. A. Diniz, Magda M. C. Sampaio et al. (1996), Immunoglobulin levels of neonates with risk factors for early sepsis at different gestational ages: Comparative analysis between neonates with and without infection



# IMMUNOGLOBULIN M

## Nồng độ Immunoglobulin M theo tuần thai

| Tuổi thai             | n  | IgM (g/L)            | Min-max            | p     |
|-----------------------|----|----------------------|--------------------|-------|
| 34 - < 37 tuần        | 9  | 0,066 ± 0,041        | 0,01 – 0,012       |       |
| 32 - < 34 tuần        | 8  | 0,096 ± 0,034        | 0,02 – 0,31        |       |
| 28 - < 32 tuần        | 34 | 0,088 ± 0,074        | 0,01 – 0,36        | 0,265 |
| < 28 tuần             | 11 | 0,123 ± 0,074        | 0,01 – 0,26        |       |
| <b>IgM trung bình</b> |    | <b>0,090 ± 0,065</b> | <b>0,01 – 0,36</b> |       |

*ANOVA test*

## Nồng độ IgM theo cân nặng

| Cân nặng (g)   | n  | IgM (g/L)     | Min-max     | p     |
|----------------|----|---------------|-------------|-------|
| 1500 - < 2500g | 26 | 0,087 ± 0,056 | 0,01 – 0,26 | 0,302 |
| 100 - <1500g   | 20 | 0,082 ± 0,066 | 0,01 – 0,36 |       |
| < 1000g        | 14 | 0,116 ± 0,056 | 0,01 – 0,31 |       |

*ANOVA test*

## Nồng độ Immunoglobulin và NKSS sớm lúc vào viện

|                   | NKSS lúc vào viện (24) | Không NKSS lúc vào viện (62) |
|-------------------|------------------------|------------------------------|
| Nồng độ IgM (g/L) | 0,13 ± 0,09            | 0,09 ± 0,065                 |

Nhận xét: trên 86 trẻ đẻ non, có 24 trẻ có NKSS lúc vào viện và 62 trẻ không có NKSS lúc vào viện thấy: trẻ có NKSS lúc vào viện có IgM cao hơn trẻ không bị NKSS lúc vào viện

- Nồng độ IgG ở trẻ đẻ non tăng theo tuổi thai và cân nặng:
  - Theo tuổi thai: <28 tuần ( $3,98 \pm 1,07$  g/L); 28-<32 tuần ( $6,25 \pm 2,84$  g/L); 32-<34 tuần ( $6,77 \pm 2,25$  g/L); 34-<37 tuần ( $7,72 \pm 1,23$  g/L)
  - Theo cân nặng: <1000g ( $4,83 \pm 1,69$  g/L); 1000-<1500g ( $5,59 \pm 1,71$ ); 1500-<2500g ( $7,12 \pm 3,04$  g/L)
- Nồng độ IgM trung bình của trẻ đẻ non:  $0,090 \pm 0,065$  g/L



- Trẻ có IgG < 5,285 g/L có nguy cơ NKSS cao gấp 7,78 lần trẻ có IgG  $\geq$  5,285 g/L với 95% CI 1,98-30,52
- Bác sĩ lâm sàng sơ sinh nên lấy mốc IgG lúc vào viện là 5,285 g/L để tính nguy cơ NKSS cho trẻ để non khi điều trị



## Tận tâm - Chất lượng Vì sức khỏe trẻ em Việt Nam

📞 Hotline: 0865 879 879

📍 18/879 La Thành, Láng Thượng, Đống Đa, Hà Nội

🌐 [benhviennhitrunguong.gov.vn](http://benhviennhitrunguong.gov.vn)

📘 [facebook.com/bvnhitrunguong](https://facebook.com/bvnhitrunguong)