

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТАНДАРТНОГО ПРОТОКОЛА ВЫХАЖИВАНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Рябов Е.Ю.¹, Целкович Л.С.¹, Борисова О.В.¹, Балтер Р.Б.¹, Иванова Т.В.¹, Ибрагимова А.Р.¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: zhorik.26@mail.ru

Нами изучены 105 детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей: у 55 новорожденных реализовалась ВИЧ-инфекция, у 50 детей отмечался перинатальный контакт по ВИЧ. Все дети проходили обследование и лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. Контрольную группу составили 80 детей, рожденных от неинфицированных женщин. Проведен анализ применения стандартного протокола выхаживания ВИЧ-инфицированных новорожденных с гипоксически-ишемическими осложнениями перинатального периода в условиях реанимационного отделения в сравнении с пациентами других групп. Изучена динамика изменения параметров Т-клеточного иммунитета. Выявлено, что у 1/3 ВИЧ-инфицированных детей с гипоксически-ишемическими осложнениями перинатального периода дыхательная недостаточность усугубляется развитием пневмонии. Доказано, что у ВИЧ-инфицированных новорожденных отмечены меньшие показатели эффективности стандартного протокола лечения в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по сравнению с детьми контрольной группы: большая длительность пребывания в ОРИТ, продолжительная ИВЛ, незначительное повышение CD4-лимфоцитов. Показано, что динамика изменения параметров Т-клеточного иммунитета может свидетельствовать об умеренной иммуносупрессии ВИЧ-инфицированных детей при рождении и достаточно низком ответе иммунной системы на проводимое лечение. Дети с ВИЧ-инфекцией нуждаются в длительной респираторной поддержке, что вызывает необходимость дополнительной профилактики бактериальной инфекции, помимо проведения стандартной антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: новорожденные, ВИЧ-инфекция, стандартный протокол выхаживания, гипоксия, реанимация.

RESULTS OF THE STANDARD PROTOCOL OF NURSING HIV-INFECTED NEWBORNS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC CHANGES OF THE PERINATAL PERIOD

Ryabov E.YU.¹, Tselkovich L.S.¹, Borisova O.V.¹, Balter R.B.¹, Ivanova T.V.¹, Ibragimova A.R.¹

¹Samara State Medical University Ministry of Health of Russia, Samara, e-mail: zhorik.26@mail.ru

We studied 105 children born to HIV-infected mothers: 55 newborns had HIV infection, 50 children had perinatal HIV contact. All children were examined and treated in the intensive care unit. The control group consisted of 80 children born to uninfected women. The analysis of application of the standard Protocol of nursing of HIV-infected newborns with hypoxic-ischemic complications of the perinatal period in the conditions of intensive care Department in comparison with patients of other groups is carried out. The dynamics of changes in the parameters of T-cell immunity was studied. It was revealed that in 1/3 of HIV-infected children with hypoxic-ischemic complications of the perinatal period, respiratory failure is aggravated by the development of pneumonia. It is proved that HIV-infected newborns have lower indicators of the effectiveness of the standard Protocol of treatment in the ICU compared to children of the control group: a long stay in the ICU, prolonged ventilator, a slight increase in CD4 lymphocytes. It is shown that the dynamics of changes in the parameters of T-cell immunity may indicate moderate immunosuppression of HIV-infected children at birth and a sufficiently low response of the immune system to treatment. Children with HIV infection require long-term respiratory support, which necessitates additional prevention of bacterial infection, in addition to standard antiretroviral therapy.

Keywords: newborns, HIV, standard protocol of nursing, hypoxia, resuscitation.

Стандартный протокол оказания медицинской помощи новорожденным с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС включает в себя комплекс мероприятий,

предусмотренный приказом Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 г. № 921н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “Неонатология”», методическим письмом МЗ РФ от 21.04.2010 № 15-4/10/2-2304 «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям», а также клиническими рекомендациями «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом» под редакцией академика РАН Н.Н. Володина, 2016 г. [1, 2, 3]

Протокол предусматривает проведение начальных мероприятий при рождении (независимо от оценки по шкале Апгар или Сильверману и степени доношенности) – поддержание нормальной температуры тела ребенка, приведение новорожденного в положение лежа на спине со слегка запрокинутой головой, обеспечение проходимости дыхательных путей и тактильная стимуляция. Дальнейшие мероприятия персонафицированы и зависят от степени асфиксии и доношенности новорожденного. Для определения тяжести состояния новорожденных, объема и длительности реанимационных мероприятий, диагностики и терапии септических состояний используется шкала qSOFA [4, 5, 6].

Целями реанимационных мероприятий считаются восстановление самостоятельного регулярного эффективного дыхания и достижение частоты сердечных сокращений более 100 ударов в минуту. Их получению способствует комплекс мероприятий: от санации ротоглотки и обсушивания ребенка под лучистым теплом на реанимационном столике до проведения искусственной вентиляции легких и фармакологической поддержки жизнедеятельности [7]. Алгоритм действий реаниматолога определялся четкими клиническими и лабораторными показаниями [2].

Ведение ВИЧ-инфицированных детей предусматривает назначение противовирусных препаратов, которые в свою очередь оказывают определенное влияние на состояние новорожденных. Эффективность ведения ВИЧ-инфицированных детей в условиях ОРИТ мало изучена, что и послужило основой проводимого исследования.

Цель исследования: оценка эффективности применения стандартного протокола оказания медицинской помощи в отделении реанимации и интенсивной терапии у ВИЧ-инфицированных детей, родившихся с асфиксией тяжелой степени.

Материал и методы исследования. В период с 2014 по 2018 гг. в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 10» были обследованы и пролечены 55 ВИЧ-инфицированных детей (диагноз был подтвержден в первые 48 ч определением ДНК ВИЧ методом ПЦР), родившихся в асфиксии тяжелой степени, – 1-я группа. Группу сравнения (2-ю группу) составили 50 детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией, без реализации заболевания (перинатальный

контакт по ВИЧ). В контрольную группу (3-я группа) включены 80 детей, рожденных от неинфицированных женщин. Все новорожденные в группах были старше 32 гестационных недель. Все пациенты проходили обследование и лечение в условиях ОРИТ.

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием стандартных статистических программ Statistica версии 6.0 (рус.), при оценке непараметрических показателей использовали непараметрический дисперсионный анализ ANOVA Kruskal–Wallis, df 2.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов 48 детей (87,3%) были доношенными, 7 (12,7%) – недоношенными; среди детей с перинатальным контактом – 39 (78,0%) и 11 (22,0%) соответственно; среди неинфицированных детей – 73 (91,3%) и 7 (8,7%) соответственно. Все дети родились с асфиксией, оценка доношенных детей по шкале Апгар при рождении не превышала 4 баллов, что послужило одним из показаний к оказанию помощи в условиях ОРИТ. Степень выраженности дыхательных расстройств у недоношенных детей в возрасте 32–36 недель оценивали по шкале Сильвермана. В тяжелом состоянии в ОРИТ были переведены 14 (25,5%) новорожденных 1-й группы, 12 (24,0%) детей 2-й группы и только 5 (6,3%) новорожденных 3-й группы ($H=8,8$, $p<0,05$). В тяжелом состоянии с тенденцией к улучшению были 17 (30,9%), 16 (32,0%) и 8 (10,0%) детей соответственно ($H=5,3$, $p<0,05$). Тяжесть состояния была обусловлена во всех группах гипоксическим поражением ЦНС с развитием дыхательной недостаточности (ДН) различной степени тяжести.

Среднее пребывание ВИЧ-инфицированных новорожденных в ОРИТ составляло $14,8\pm 0,6$ дня, после чего дети переводились в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) на II этап выхаживания. Вскармливание всех детей было искусственным (смесь «Нутрилон комфорт»). Помимо стандартного протокола выхаживания в ОРИТ, все дети получали стартовую схему антиретровирусной терапии (АРТ): препараты из группы НИОТ – азидотимидин (AZT)+ ламивудин (ЗТС) в течение 4 недель; препараты из группы НИИОТ: невирапин (NVP) – 2 недели. Если по тяжести состояния ребенка пероральный прием AZT был невозможен, назначали внутривенное введение (1,5–3,0 мг/кг).

Результаты стандартного протокола выхаживания были оценены нами на 7-е и 14-е сутки пребывания ребенка в ОРИТ. Рассматривая клинические проявления на 7-е сутки пребывания детей в ОРИТ, отметим, что у всех детей было снижение церебральной и двигательной активности, мышечного тонуса, отмечались нестойкие рефлексy. У 23 (41,2%) детей в неврологическом статусе на 3–5-е сутки жизни имелись эпизоды клонических судорог, которые были купированы медикаментозной седацией.

Что касается проявлений ДН, средние сроки ИВЛ у ВИЧ-инфицированных доношенных детей составили $3,2 \pm 0,3$ дня, недоношенных детей – $6,2 \pm 0,2$ дня ($p < 0,001$), далее оказывалась кислородная поддержка СРАР (Continuous Positive Airway Pressure), длительность которой у недоношенных детей в среднем составила $5,8 \pm 0,2$ дня, у доношенных – $3,2 \pm 0,5$ дня ($p < 0,001$). Аускультативно на 7-е сутки пребывания в ОРИТ у всех детей были отмечены ослабленное дыхание, крепитирующие хрипы, при трахеобронхиальной санации – выделение густой мокроты.

У большинства детей отмечалась нестабильная температура тела с эпизодами повышения до субфебрильных цифр, гепатоспленомегалия. У 19 (34,5%) ВИЧ-инфицированных детей была диагностирована пневмония (34,5%), по поводу которой, помимо АРТ, проводили антибактериальную терапию.

Средние сроки купирования ДН ВИЧ-инфицированных детей составили $17,4 \pm 1,3$ дня. Средние сроки начала прибавки массы тела у недоношенных ВИЧ-инфицированных детей составили $16,4 \pm 0,4$ дня, у доношенных новорожденных – $14,8 \pm 0,6$ дня ($p < 0,05$). Максимальная потеря веса у недоношенных новорожденных составила в среднем $16,3 \pm 0,2\%$, у доношенных ВИЧ-инфицированных детей – $15,8 \pm 0,4\%$.

Отдельного внимания заслуживают показатели иммунитета, динамика изменений которых может служить критерием успешности проводимой терапии. Учитывая физиологический лимфоцитоз у новорожденных детей, значения субпопуляций Т-лимфоцитов мы определяли в относительных показателях. Наиболее значимыми показателями мы считали CD3, CD4, CD8 и соотношение CD4/CD8 (рис. 1).

Динамика отдельных показателей Т-клеточного иммунитета представлена на рис. 1.

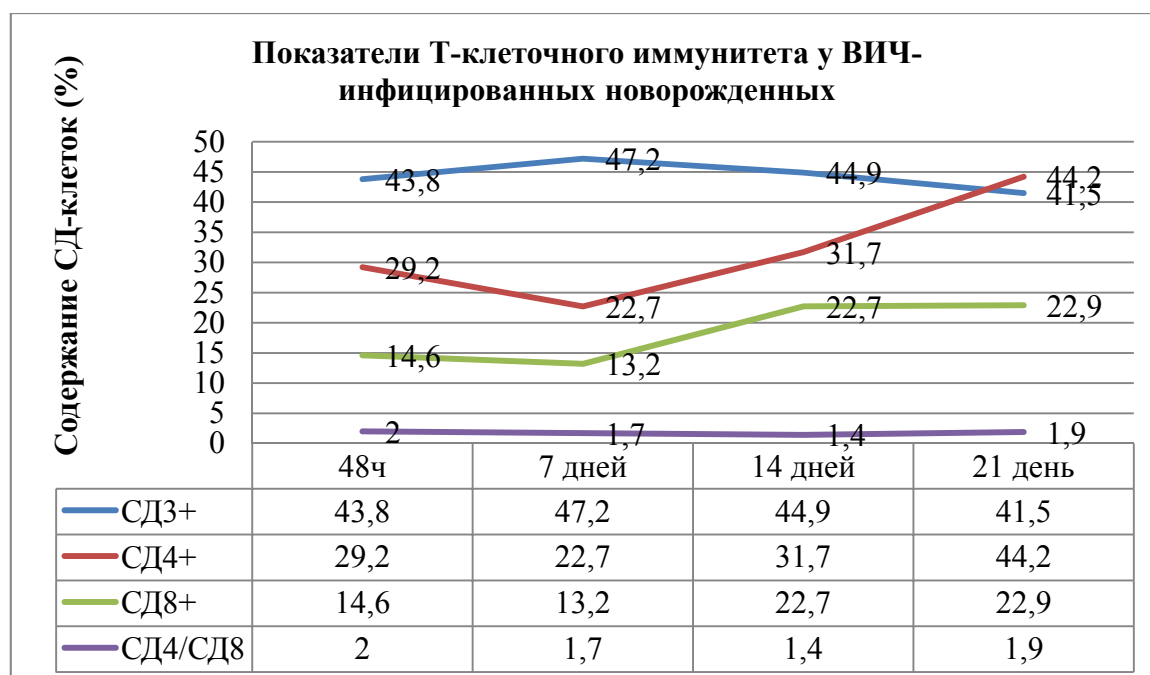


Рис. 1. Динамика изменений показателей Т-клеточного иммунитета у ВИЧ-инфицированных новорожденных в динамике проводимой терапии

Было установлено, что в первые 48 ч жизни средние показатели СДЗ-клеток были существенно ниже лабораторных норм, их содержание в среднем составляло $44,2 \pm 1,6\%$, что было обусловлено не только ВИЧ-инфекцией, но и воспалительным ответом организма новорожденного на гипоксию. Что касается СД4-лимфоцитов, то их содержание менялось по мере изменения состояния новорожденного. Динамика изменения параметров Т-клеточного иммунитета может свидетельствовать об умеренной иммуносупрессии ВИЧ-инфицированных детей при рождении и достаточно низком ответе иммунной системы на проводимое лечение.

У пациентов 2-й группы, контактных по ВИЧ-инфекции, помимо стандартного протокола выхаживания, проводили профилактику вертикального заражения, которая включала назначение AZT в сиропе в зависимости от срока гестации 2–4 мг/кг веса каждые 12 часов на протяжении 4 недель.

Средняя длительность пребывания новорожденных 2-й группы в ОРИТ составила $12,7 \pm 0,4$ дня. Как и у ВИЧ-инфицированных детей, на первый план выходили клинические проявления, обусловленные гипоксией, по поводу которой дети получали лечение в ОРИТ. На 7-е сутки пребывания в отделении у всех детей сохранялись неврологическая симптоматика (низкая церебральная и двигательная активность), низкий мышечный тонус, нестойкие рефлексы. ДН в разной степени выраженности диагностирована у всех детей данной группы и проявлялась ослабленным дыханием с проводными или крепитирующими хрипами; отметим, что пневмония в этой подгруппе была выявлена у 12 (24,0%) детей. У 16 (32%) новорожденных регистрировались приступы клонических судорог, которые имели место в среднем на $4,5 \pm 0,5$ день жизни и, помимо седативных воздействий (как следствие гипоксически-ишемических поражений ЦНС). Респираторная поддержка детей осуществлялась ИВЛ (в среднем пребывание на ИВЛ составило у недоношенных детей $3,2 \pm 0,3$ дня, СРАР $4,5 \pm 0,2$ дня, у доношенных новорожденных пребывание на ИВЛ – $2,5 \pm 0,3$ дня, СРАР $3,4 \pm 0,2$ дня), что в подгруппе недоношенных детей было достоверно ниже, чем у ВИЧ-инфицированных недоношенных детей ($p < 0,05$). На 14-е сутки жизни большая часть детей (все доношенные новорожденные и 2 (18,2%) недоношенных ребенка) были переведены на II этап выхаживания в ОПНД. У всех детей отмечалось улучшение двигательной и церебральной активности, появился продуктивный кашель с отхождением мокроты. Дыхательная функция была полностью восстановлена в среднем только к $15,4 \pm 0,2$ дню жизни.

Рассматривая показатели Т-клеточного звена иммунитета у детей 2-й группы, отметим, что, несмотря на отсутствие у них подтвержденной инфекции, в первые 48 часов жизни имело место небольшое снижение общего числа Т-лимфоцитов по сравнению с лабораторными нормами для данного возрастного периода (среднее содержание составило $37,3 \pm 2,6\%$ с прогрессирующим увеличением к 21-му дню до $55,3 \pm 3,1\%$) (рис. 2).

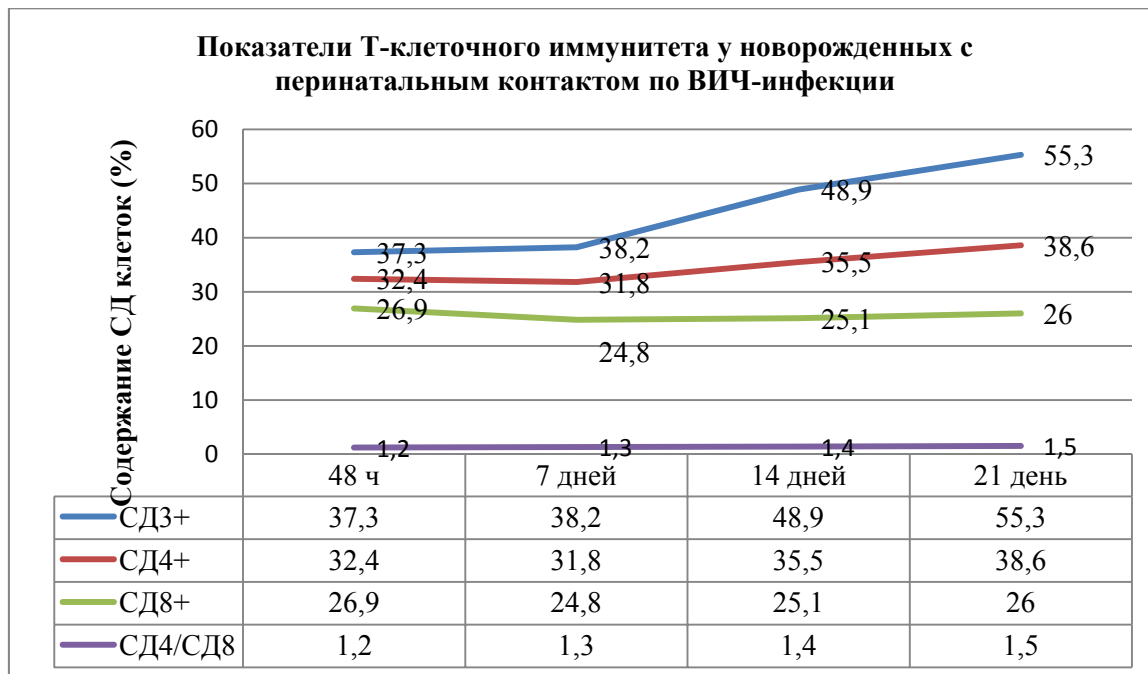


Рис. 2. Показатели Т-клеточного иммунитета в динамике проводимой терапии у новорожденных, контактных с ВИЧ-инфекцией

Учитывая физиологическое снижение лимфоцитов в первый месяц жизни, а также перенесенную тяжелую гипоксию, осложнившуюся развитием дыхательной недостаточности, такие изменения иммунитета вполне закономерны и не могут служить критерием наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции или прогноза ее течения. По мере проведения противовирусной и антибактериальной терапии, а также мер по восстановлению витальных функций новорожденного в первые 48 ч после родов количество CD4-лимфоцитов составило $32,4 \pm 2,4\%$, к 21-му дню терапии – $38,6 \pm 4,2\%$. Что касается CD8-лимфоцитов, то их содержание было относительно стабильным и колебалось от $26,9 \pm 2,7\%$ до $26,0 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$).

Течение периода адаптации новорожденных, не имевших контакта с ВИЧ-инфекцией, характеризовалось в первые дни преимущественно развитием клиники ДН и прогрессированием неврологической симптоматики. На 7-е сутки пребывания в ОРИТ у 5 недоношенных детей диагностирована пневмония, развившаяся на фоне бронхолегочной дисплазии и аспирации мекония в родах. У доношенных детей ДН была обусловлена преимущественно РДС. Неврологические проявления у большинства недоношенных детей

характеризовались снижением двигательной и мышечной активности и снижением рефлексов. У доношенных детей в первые дни после рождения преобладали симптомы возбуждения со склонностью к развитию судорог, нестойкие рефлексы. Средняя длительность пребывания в ОРИТ составила $8,2 \pm 0,8$ дня (у недоношенных детей – $11,2 \pm 1,3$ дня, у доношенных – $5,8 \pm 1,4$ дня), что было достоверно ниже, чем у контактных с ВИЧ-инфекцией новорожденных.

Среднее пребывание на ИВЛ составило в подгруппе недоношенных новорожденных $2,5 \pm 0,4$ дня, СРАР $5,2 \pm 0,9$ дня, в подгруппе доношенных детей – $2,1 \pm 0,4$ дня, СРАР $3,1 \pm 0,6$ дня. В динамике терапии в среднем к $14,6 \pm 1,6$ дню терапии церебральная и двигательная активность нормализовалась, была купирована ДН.

Оценив эффективность стандартного протокола выхаживания новорожденных, мы получили следующие данные, представленные в таблице.

Сравнительная оценка эффективности мероприятий, проводимых в ОРИТ у новорожденных

Показатель	Группы новорожденных			Н, р
	Основная группа 1 (n=55)	Группа сравнения 2 (n=50)	Контрольная группа 3 (n=80)	
Длительность I этапа выхаживания (дни)	$14,8 \pm 0,6$	$12,7 \pm 0,4$	$8,2 \pm 0,8$	H=7,5 p=0,03*
Купирование дыхательной недостаточности (дни)	$17,4 \pm 1,3$	$15,4 \pm 0,2$	$14,6 \pm 1,6$	H=2,7 p=0,64
Длительность ИВЛ (дни)	$5,0 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,3$	H=1,6 P=0,82
Начало прибавки массы тела (дни)	$15,1 \pm 0,5$	$9,5 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,6$	H=16,9 p=0,00*
Повышение CD4-лимфоцитов (в %)	3,0	6,2	9,1	H=8,8 p=0,02*
ANOVA Kruskal–Wallis, df 2, * достоверность при $p < 0,05$				

У ВИЧ-инфицированных новорожденных отмечены меньшие показатели эффективности по сравнению с детьми 2-й и 3-й группы: большая длительность I этапа выхаживания; продолжительность ИВЛ; позднее начало прибавки массы тела; незначительное повышение CD4-лимфоцитов.

Выводы

1. Динамика изменения параметров Т-клеточного иммунитета может свидетельствовать об умеренной иммуносупрессии ВИЧ-инфицированных детей при рождении и достаточно низком ответе иммунной системы на проводимое лечение.

2. У ВИЧ-инфицированных новорожденных отмечены меньшие показатели эффективности по сравнению с детьми контрольной группы: I этап выхаживания был дольше в 1,8 раза; нахождение на ИВЛ – в 2,2 раза; начало прибавки массы тела определено позже на 8,2 дня; повышение CD4-лимфоцитов было незначительным – на 3,0%.

3. Дети с ВИЧ-инфекцией нуждаются в длительной респираторной поддержке, что вызывает необходимость дополнительной профилактики бактериальной инфекции, помимо проведения стандартной АРТ.

Список литературы

1. Приказ МЗ РФ от 8.11.2012 г. № 689н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» [Электронный ресурс]. URL: <http://base.garant.ru./70290546/> (дата обращения 25.11.2019).

2. Методическое письмо МЗ РФ от 21.04.2010 «Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям» [Электронный ресурс]. URL: www.rosminzdrav.ru/documents/8025-metodicheskoe-pismo-pervichnaya-i-reanimatsionnaya-pomosch-novorozhdennym-detyam (дата обращения 26.11.2019).

3. Володин Н.Н. Проведение профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку: Клинические рекомендации. М. 2015. 37 с.

4. Алехина А.Г., Блесманович А.Е., Петров Ю.А. Беременность, роды, состояние плода и новорожденного у матерей с ВИЧ-инфекцией // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27538> (дата обращения: 24.11.2019).

5. Астафьева М.Н., Руднов В.А., Кулабухов В.В., Багин В.А., Зубарева Н.А., Трибулёв М.А., Мухачева С.Ю. Использование шкалы qSOFA в диагностике сепсиса. Результаты Российского многоцентрового исследования РИСЭС // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018 Т. 15(4). С.14-22.

6. Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Петренко Ю.В. Неонатальный сепсис. Опыт построения гипотезы // Детская медицина Северо-Запада. 2012. № 3. С. 37-45.

7. Реанимация новорожденных / Под ред. Дж. Каттвинкеля; пер. с англ.; под ред. М.В. Дегтяревой. М.: Логосфера. 2012. 408 с.