

АСПИРАЦИОНЕН ПНЕВМОНИТ СЛЕД ПРИЛОЖЕНИЕ НА ПЕРОРАЛНА ВАКСИНА

Въведение: Ротавирусите (представители на сем. Reoviridae) са водещи причинители на тежки, дехидратиращи гастроентерити при деца на възраст под 5 год. в целия свят. От 2017 г. в България има действаща Национална програма за контрол и лечение на ротавирусните гастроентерити. Две са ротавирусните ваксини, получили разрешение за масова употреба – Rotarix и Rotateq.

Материали и методи: Представяме кърмаче на 2 месеца с клиника на аспирационен пневмонит вследствие на вероятен рефлексогенен ларингоспазъм, с последващ гасп, възникнал при приложение на жива перорална ротавирусна ваксина.

Обсъждане: Аспирацията представлява попадане на орофарингеално или стомашно съдържимо в дихателните пътища. Това води до развитие на химичен пневмонит и белодробен оток. В литературата няма описани случаи на аспирационна пневмония след прием на перорална ваксина.

Заклучение: Приложението на ротавирусните ваксини е част от комплексна стратегия за контрол на диарийните заболявания, включваща подобряване на профилактиката, диагностиката и лечението им. Прилагането на ваксини трябва да се извършва от опитен медицински персонал, при спазване на всички мерки за асептика и антисептика и начин на приложение на съответния продукт.



Въведение

Аспирационната пневмония и аспирационният пневмонит са клинични синдроми, причинени от аспирация. Тези състояния са с голяма клинична значимост поради високата заболяемост и смъртност, с които се асоциират. Най-общо, аспирацията като термин означава изтегляне на въздух или течност навътре или навън чрез засмукване. В контекста на грижата за пациентите аспирацията описва преминаване на материю от устната кухина или горния отдел на стомаха през ларинкса и попадането им в белите дробове. Терминът сам по себе си не отразява естеството на аспирираната материя, както и последиците от

това^[1]. Материи, които потенциално могат да бъдат аспирирани, са слюнка, бактерии, приети течности, назофарингеални секрети, токсични вещества, храна, стомашно съдържимо. Резултатът от настъпила аспирация може да варира в широки граници – от липса на патологични отклонения до развитие на тежки състояния като остър респираторен дистрес синдром (ARDS)^[2]. Най-честите клинични синдроми, които могат да се асоциират с аспирация са посочени в Таблица 1.

Клиничната класификация на аспирациите се основава на три ключови характеристики на аспирираната материя – нейната инфекциозност, количество (обем) и скорост на раз-

гръщане на клиничния синдром^[3].

Аспирациите могат да бъдат от „тихи“, клинично незабележими до такива, предизвикващи внезапни и обезпокоителни промени в състоянието, особено при пациенти, лекувани в интензивни и реанимационни отдели.

Аспирационният пневмонит се дефинира като състояние на бързо-развиваща се хипоксемия, тахикардия, фебрилитет и рентгенографски промени, причинено от микроаспирации на нефизиологични течности – най-често неинфектирано стомашно съдържимо, но също така и жлъчка и други съставки на стомашното съдържимо.

g-р Снежина
Лазова^{1,2}, g-р Ива
Симеонова¹, g-р
Ирен Цочева¹

¹УМБАЛСМ „Н. И.
Пирогов“, Отделение
по педиатрия

²Катедра по здравни
грижи, Факултет по
обществено здраве,
МУ-София

Ключови думи:

ротавирус,
аспирация,
пневмонит,
рефлексогенен
ларингоспазъм,
кърмаче,
имунизация.

таблица 1

КЛАСИФИКАЦИЯ НА АСПИРАЦИОННИТЕ СИНДРОМИ ^[4]			
	Инфектираност на аспирата	Острота на настъпване на симптомите	Обем на аспирата
СИНДРОМИ, СВЪРЗАНИ С ДИХАТЕЛНИТЕ ПЪТИЩА			
Хронична кашлица	Не	Хронично	Микро
Астма Екзацербация/бронхоспазъм	Не	Остро/погостро	Микро
Облитеративен бронхиолит след белогробна трансплантация	Не	Хронично	Микро
БЕЛОДРОБНО-ПАРЕНХИМНИ СИНДРОМИ			
Екзацербация на интерстициално белогробно заболяване (фиброза)	Не	Хронично	Микро
Аспирационен пневмонит	Не	Остро	Макро
БАКТЕРИАЛНИ ПНЕВМОНИИ			
Придобити в обществото	Да	Остро	Микро
Нозокомиални	Да	Остро	Вариабилно
Вентилатор-асоциирани	Да	Остро	Микро
Аспирационни	Да	Остро	Макро

Въз основа на експерименти с животински модели се предполага, че патофизиологията на химичния пневмонит се различава от субклиничната аспирация въз основа на рН и обема на аспирираното стомашно съдържимо. За да се предизвика тежко възпаление в заешки бели дробове при използване на човешки стомашен секрет, се изисква рН на секретта под 2.4^[5]. При използване на модел на куче за индуцирането на клиничен синдром на химичен пневмонит са необходими повече от 2 ml разтвор на солна киселина на килограм^[6].

Аспирационната пневмония обикновено предполага развитие на остра белогробна инфекция, възникваща след аспирация на орофарингеално или горно стомашно-чревно съдържание в големи обеми. Аспирираното съдържимо често не е достатъчно киселинно (вероятно рН много по-високо от 2.5), за да предизвика химичен пневмонит. Бактериалното натоварване, въведено от устната кухина или горната част на стомашно-чревния тракт, е от анаеробни организми, способни да предизвикат

белогробни инфекции поради големия си обем^[7]. Въпреки опитите за създаване на по-ясна класификация, все още съществуват неясноти около терминологията и точната дефиниция на аспирационния пневмонит и аспирационната пневмония^[8].

Тежестта на белогробното увреждане след аспирация зависи от съдържанието, количеството и киселинността на аспирата, както и определени характеристики на пациентите (в това число орофарингеална колонизация и интегритет на специфичните и неспецифични защитни механизми). Може да варира значително – от лек и субклиничен пневмонит до развитие на прогресираща дихателна недостатъчност.

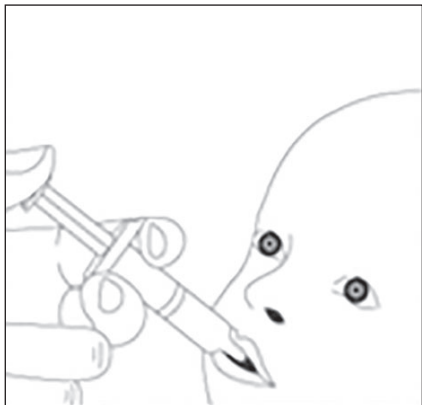
Ротавирусите (представители на сем. Reoviridae) са водещи причинители на тежки, дехидратиращи гастроентерити при деца на възраст под 5 год. в целия свят. Според данни от 2008 г. ротавирусите са причина за 453 000 смъртни случая при деца <5 год. или за 5% от всички

смъртни случаи в тази възрастова група. Заболяемостта от ротавирусен гастроентерит е висока както в развиващите се, така и в развитите страни; общо ротавирусите са отговорни за 39% (диапазон 29-45%) от случаите на тежки гастроентерити, изискващи болнично лечение по света^[9,10].

През 2006 г. две ротавирусни ваксини получават разрешение за масова употреба – това са двугозовата ваксина Rotarix на GlaxoSmithKline и тригузовата ваксина Rotateq на Merck Sharp & Dohme.

Rotarix е моновалентна ваксина, съдържа атенюиран G1P човешки ротавирусен щам. Показана е за активна имунизация на деца на възраст от 6 до 24 седмици за профилактика на гастроентерит, дължащ се на ротавирусна инфекция. Определено предимство на Rotarix е по-кратката двугозова имунизационна схема, която позволява да се осигури ранна защита на кърмачето, преди първата среща с РВ^[11,12]. Ваксината съдържа захароза и сорбитол като помощ-

фигура 1:
Инструкции за приложение на Rotarix



фигура 2:
Инструкции за приложение на Rotateq

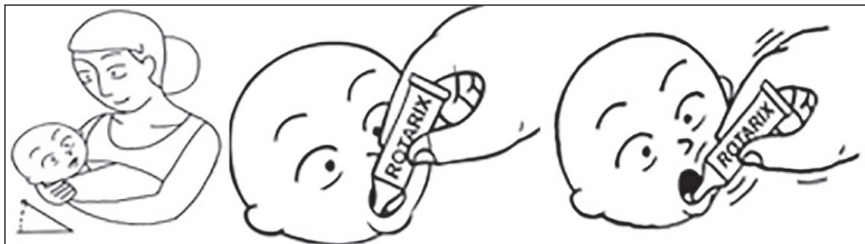


фигура 3:
Рентгенография на гръден кош непосредствено след инцидента



ни вещества.

RotaTeq е петвалентна ваксина, съдържа пет реасортанти, получени от говежди и човешки „родителски“ щамове РВ G1, G2, G3, G4 и Р1; прилага се в 3-дозова схема. RotaTeq е предназначен за активно имунизирани на кърмачета след 6-седмична до 32-седмична възраст за профилактика на гастроентерити, причинени от ротавирусна инфекция. Между



дозите трябва да има интервал не по-малък от 4 седмици^[10,13].

Начин на приложение на перорални ротавирусни ваксини

Rotarix и RotaTeq са само за перорална употреба. При никакви обстоятелства не трябва да се инжектират. При приложението им детето трябва да бъде облежнато. Прилага се цялото съдържание на пероралния апликатор перорално (в устата) към вътрешната страна на бузата.

Световната здравна организация (СЗО) дава подробни препоръки за правилно приложение на перорална ротавирусна ваксина в няколко стъпки: (Rotavirus vaccines in routine immunization, WHO, Pocket Guide, 2012).

- Детето трябва да седи в полулежнато положение (т.е. нормалното положение за хранене), за да приеме ваксината през устата. Преди прилагане на ваксината е необходимо да се направи окончателна визуална проверка, за да се уверим дали върхът на апликатора не е паднал вътре в епруветката.
- Устата на детето се отваря с внимателно притискане на бузите.
- Апликаторът се поставя към вътрешната страна на бузата.

Препоръчва се апликаторът, съдържащ ваксината, да се насочи надолу странично и към задната част на устата на детето. Да не се поставя твърде назад в устата. Никога да не се поставя в центъра на устата, за да се предотврати риска от задавяне.

- Ваксината трябва да прилага бавно, на малки порции, за да се избегне изплюването ѝ.
- Необходимо е да се уверим, че детето е погълнало дозата. Загържането на бузите и погаване по брадичката подпомагат преглъщането. Ако детето изплюе количеството, е необходимо да се даде заместителна доза.

От 2017 г. в България има действаща Национална програма за контрол и лечение на ротавирусните гастроентерити^[14].

Клиничен случай

Представяме кърмаче на 2 месеца, родено от втора нормално протекла бременност и раждане по нормален механизъм по спешност (по повод бъбречна криза). Нормално протекъл неонатален период. Нормален тегловен прираст до момента, на хуманизирано мляко. С физиологичен гастро-езофагеален рефлукс. В деня на постъпването, при планово посещение на детска консултация и редовна имунизация по имунизационен

таблица 2

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ЧЕСТИ АСПИРАЦИИ НА ГОЛЕМИ ОБЕМИ ⁽⁴⁾	
Променен ментален статус Седация Отравяне Травматична мозъчна увреда Гърчове	Дисфагия и гълтателни нарушения Деменция Болест на Паркинсон Инсулт ХОББ
Гастроинтестинални нарушения Гастроэзофагеален рефлукс Гастропареза Чревна обструкция/илеус	Езофагеални мотилитетни разстройства Първични Ахалазия Езофагеална стриктура
Интервенционални фактори Наличие на ендотрахеална тръба Хранене с ентрална тръба	Интервенционални фактори Наличие на ендотрахеална тръба Хранене с ентрална тръба

таблица 3

СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ АСПИРАЦИОННА ПНЕВМОНИЯ И АСПИРАЦИОНЕН ПНЕВМОНИТ ⁽⁴⁾		
	Аспирационен пневмонит	Аспирационна пневмония
Първични механизми	Аспирация на стерилно стомашно съдържимо	Аспирация на колонизирано орофарингеално съдържимо
Патофизиология	Остра белодробна увреда от стомашните киселини и съдържимо	Остър белодробен възпалителен отговор спрямо бактерии и техните продукти
Микробиологична находка	Изначално стерилна, впоследствие е възможна вторична бактериална инфекция	Грам позитивни Грам негативни (рядко) Анаероби
Водещи рискови фактори	Нарушено съзнание	Дисфагия и стомашен дисмотилитет
Свидетелство за аспирация	Възможно	Обичайно липсва
Типична клинична картина	Пациент в нарушено съзнание, при който се появяват респираторни симптоми и белодробен инфилтрат	При хоспитализиран пациент с дисфагия, при който се развива инфилтративна пневмония в определен бронхопулмонален сегмент

календар, е приложена перорално жива ваксина Rotarix. Непосредствено след апликирането на ваксината, детето направило гримаса на недо-волство, спряло да диша и посиняло. С екип на СМП е транспортирано в най-близкото Детско отделение по

местоживеене, където постъпва с тахидиспнея, тахикардия и хипоксемия (SpO₂ 91%, Ps 150/min). След аспириране на носоглътката е поставено на кислород с маска. От проведената рентгенография на гръден кош в първите часове след

инцидента се установяват данни за двустранна хиповентилация на белодробния паренхим. Детето е транспортирано по спешност до Отделение по педиатрия на УМБАЛ-СМ „Н. И. Пирогов“ (Фиг. 3).

При постъпването в отделението при детето липсваха клинични данни за вентилаторна недостатъчност. От статуса: афебрилно, с розови кожа и видими лигавици, везикуларно дишане с разнокалибренни влажни хрипове, повече в лява гръдна половина (на фона на силно безпокойство и плач). Липсата на клинични белези на вентилаторна недостатъчност не кореспондираше с ниската кислородна сатурация от пулсоксиметрията – 79% и пулсовата честота 180/min (при плач).

От параклиниката – левкоцитоза с олевяване (Leuc – 16.40 G/l, Neu – 63.7%), СУЕ – 6 mm, CRP – 0.05 mg/dl, нормална бъбречна и чернодробна функция. От проведената рентгенография на гръден кош при постъпването в сравнение с представената рентгенография от друго здравно заведение се отчете усложняване в рентгеновата находка. Установи се интерстициален едем на белия гроб с насложени възпалителни изменения на базата на аспирационните промени (Фиг. 4).

Започна се кислородотерапия с назална канюла, антибиотично лечение (Меропенем), системен кортикостероид (Метилпреднизолон), бримков диуретик (Фурантрил), аерозолна терапия (Будезонид и Салбутамол) с добър терапевтичен ефект. Проявите на дихателна недостатъчност и белодробен оток се овладяха. По време на болничния престой детето остана трайно афебрилно с подобряване и нормализиране на физикалната белодробна находка. На третия ден



фигура 4:

Рентгенография на гръден кош при постъпването. В сравнение с представената рентгенография от друго здравно заведение се отчита усложняване в рентгеновата находка. Касае се за интерстициален едем на белия дроб с насложени възпалителни изменения на базата на аспирационните промени. Сърдечно-съдова сянка – нормална за възрастта конфигурация

състоянието позволи преустановяване на кислородотерапията с добър толеранс. От МБИ на гърлен секрет се установи нормална флора. Рентгенологичната находка показва обратно развитие спрямо описаните промени при постъпването (Фиг. 5 и 6).

В сравнение с предходното (от 18.05.2021 г.) рентгеново изследване, описаните промени са резорбирани. Двустранно белодробният паренхим е разгънат, без доловими с метода инфилтративни засенчвания. Хилусни сенки – неуголемени и правилно структурирани. Диафрагмални куполи гладко и рязко очертани. К.г. синуси – свободни. Медиастиналната сянка е разположена срединно.

Въз основа на анамнестичните, клинични и рентгенологични данни приехме, че се касае за кърмаче с аспирационен пневмонит вследствие на вероятен рефлексогенен ларингоспазъм с последващ гасп, възникнал при приложение на жива перорална ротавирусна ваксина.



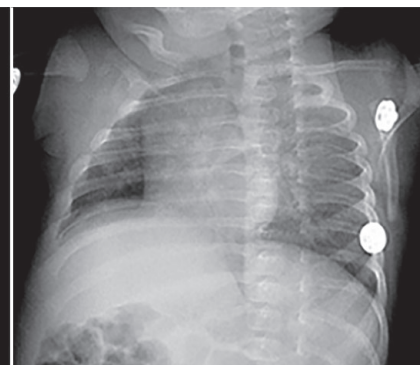
фигура 5:

Контролна рентгенография на гръден кош – фас

Обсъждане

Аспирацията представлява попадане на орофарингеално или стомашно съдържимо в дихателните пътища. Това води до развитие на белодробен оток и последващ респираторен дистрес синдром. Състоянието се обяснява с настъпване на капилярна конгестия и оток на ендотела. Паралелно с промените, настъпващи в съдовете, се наблюдават изменения в епитела на алвеолите. Пневмоцитите I тип търпят дегенеративни промени, които включват оток на клетката. В резултат на това се стига до разкъсване на алвеоло-капилярната мембрана и пермеабилитетен оток. Хипоксията и увреждането на алвеоларния епител създават условия за блокиране на натриевия транспорт и нарушения в способността на мембранните протеини да регулират съдържанието на течност в алвеолите^[15]. Развитието на пермеабилитетен белодробен оток води до намаляване на белодробния комплайънс и затруднява дифузията на газове, което от своя страна води до хипоксия.

Пневмонията и аспирацията са най-честите състояния, които директно увреждат белодробния паренхим и водят до развитие на респираторен дистрес синдром.



фигура 6:

Контролна рентгенография на гръден кош – профил

Клиничната картина варира от липса на симптоми до непродуктивна кашлица, тахипнея, бронхоспазъм, кървава или пенеста експекторация и респираторен дистрес синдром 2 до 5 часа след наблюдаваната аспирация. Първоначално измененията са локализирани перихилерно, впоследствие засягат десния бял дроб и накрая процесът обхваща двете гръдни половини. Белодробният едем е дифузен процес.

Рискови фактори за развитие на аспирация най-често са променен психически статус, наличие на дисфагия или дисфункция при преглъщане, нарушения на моториката на хранопровода, стомашно-чревни нарушения и хранене с назогастрална сонда.

При рискови пациенти аспирация може да бъде подозирана в случай на изява на остра симптоматика като кашлица, задух, цианоза, тахикардия, тахипнея, затруднен говор, пресипнал глас. След аспирацията пациентите могат да развият остри симптоми като кашлица, експекторация, хипоксия, бърза динамика на рентгенографската находка с развитие на инфилтративни промени. Аспирационният пневмонит, както и аспирационната пневмония, могат да прогресират до развитие на ARDS, който се

характеризира с хипоксия и прояви на дихателна недостатъчност^[4].

Диференциалната диагноза между аспирационен пневмонит и аспирационна пневмония е трудна, а понякога невъзможна (Табл. 3). Липсва златен стандарт за диференциране на тези две състояния. Проучва се клиничното значение на някои биомаркери, като напр. прокалцитонина, чиято серумна концентрация се повишава при различни вирусни и/или бактериални инфекции. Въпреки това не се наблюдават значителни разлики в нивата на прокалцитонин между проучвани групи пациенти с аспирация при отрицателната и положителна култура от бронхо-алвеоларен лаваж^[16].

В литературата няма описани клинични случаи на аспирационна пневмония след прием на перорални ваксини, включително и на ротавирусна ваксина. Има описани такива случаи след инхалиране или аспириране на медикаменти, предимно субстанции, съдържащи масти – петрол, минерални масла, лаксативи и други. В тези случаи се развива т.нар. липоидната пневмония. Тя е рядка форма на пневмония, с честота 1 до 2.5%. Острата екзогенна липоидна пневмония може да се изяви рентгенологично 30 минути след аспирирането на вредни вещества, а оформените засенчвания се развиват за около 24 часа след това. Рентгенологичните изменения най-често са с характеристика на “матово стъкло” или консолидирани, билатерални, сегментни или лобарни.

В голямо постмаркетингово проучване на профила на безопасност на двете лицензирани ротавирусни ваксини Rotarix и Rotateq, проведено в САЩ за периода 2007-2017 г., са анализирани данни за спонтанно съобщени случаи на съмнения за нежелани

събития след имунизация (AEFI), събрани в Американската система за докладване на нежелани събития за ваксини (VAERS) и във VigiBase, както и Глобалната база данни на СЗО за доклади за безопасност на отделни случаи (ICSRs)^[17]. Освен най-честите странични ефекти, описани в кратката характеристика на продукта (КХП), се съобщават и случаи на цианоза, задавяне и апнея след приложение на ваксините. Цианозата е в топ 25 на съобщаваните нежелани събития след приложение на ваксината. (VigiBase – 118 случая, ROR 2.35, CI 1.96-2.82/ VAERS – 197 случая, ROR 5.22, 4.53-6.01). Апнея и задавяне се съобщават в по-ниска честота. Към датата на публикуване на анализа (2020 г.), профилът на безопасност и на двете ваксини е в съответствие със съобщените събития в КХП.

В медицинската литература има множество описани случаи на липоидна пневмония в кърмаческия период между 2 и 8 месечна възраст. Тя се развива най-често след аспирация на мляко, прием на витамини, прием на лаксативи, пробиотици, капки за нос. В представения от нас клиничен случай не се касае за аспирация на липоидна субстанция, а развитие на аспирационен пневмонит, настъпил след „задавяне“ при приложение на перорална ваксина. Аспирацията вероятно е настъпила вследствие на рефлекторен неволеви спазъм на ларингеалната мускулатура, който води до затваряне на гласната цепка от гласните връзки и блокиране на свободното преминаване на въздух към белите дробове. Последващите ларингоспазъм гаспове вероятно са довели до аспирация на орофарингеално и стомашно съдържимо, както и част поетата ваксина с последващо развитието на химичен пневмонит и белодробен оток.

Заклучение

Ваксипрофилактиката е от изключителна важност за предотвратяване на тежки инфекциозни заболявания. Приложението на ротавирусните ваксини е част от комплексната стратегия за контрол на диарийните заболявания, включваща подобряване на профилактиката, диагностиката и лечението. Широкото им приложение води до значително намаляване честотата на заболяемост от тежки гастроентерити.

От януари 2010 г. МЗ на Р България включва имунизацията срещу ротавирусните гастроентерити към препоръчителните имунизации в Имунизационния календар. Тя е доказала своята клинична и епидемиологична значимост.

Преди прилагане на гаден медикамент и/или ваксина обаче трябва внимателно да се вземат предвид: възрастта на пациента, здравословното състояние в момента, придружаващите заболявания и евентуални усложнения. Прилагането на ваксини трябва да се извършва от опитен медицински персонал, при спазване на всички мерки за асептика и антисептика и начин на приложение на съответния продукт. ■

Книгопис:

1. Haines D. Taber's cyclopedic medical dictionary. Edited by: FA Davis. 2013.
2. Zaloga GP. Aspiration-related illnesses: Definitions and diagnosis. JFEN J Parent Enteral Nutr 2002; 26: S2-S8.
3. DiBardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: A review of modern trends. J Crit Care 2015; 30: 40-8.
4. Son YG, Shim J, Ryu HG. Pneumonitis and pneumonia after aspiration. J Dent Anesth Pain Med. 2017 Mar;17(1):1-12.
5. Tebbiast JP. End. Aspiration of gastric contents: An experimental study. Am J Pathol 1952; 29: 51-7.
6. Cameron JL, Sebor J, Anderson RP, Zuidema GD. Aspiration pneumonia: Results of treatment by positive-pressure ventilation in dogs. J Surg Res 1968; 8: 447-57.
7. Mark PE, Kaplan D. Aspiration pneumonia and dysphagia in the elderly. Chest 2003; 124: 328-36.
8. Japanese Respiratory Society. Aspiration pneumonia. Respiration 2009; 14: 559-64.
9. Велиева П, Столчева М, Герасимова В, Мурджева М. Ротавирусни гастроентерити при деца до 5 години. Медицинска, 2014;14(10):22-24.
10. Велиева П. Ротавирусният гастроентерит: една нива Ваксипрофилактика инфекция. Педиатрия, 2008, 3, 43-46.
11. Велиева П. Ротавирусни инфекции в ранна детска възраст – необходимост от Ваксипрофилактика. Медицинска, 2015, 2, 20-15.
12. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotarix-epar-product-information_bg.pdf
13. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotateq-epar-product-information_bg.pdf
14. <https://www.mh.govt.nz/media/rotavirus-2019-07-29/17m00b0r1.pdf>
15. Швейцария. Отдел педиатрични гастроентерити. 43.
16. Bonten MJ, Gaillard CA, van der Giet S et al. The role of intragastric acidity and stress ulcus prophylaxis on colonization and infection in mechanically ventilated ICU patients: A stratified, randomized, double-blind study of succinylate versus antacid. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1825-34.
17. Bonaldo, G., Nicosi, R., Ceschi, A. et al. Evaluation of the safety profile of rotavirus vaccines: a pharmacovigilance analysis on American and European data. Sci Rep 10, 13601 (2020).