

Doktrinarni stavovi

Doctrinal Attitudes

ETIOPATOGENEZA, PREVENCIJA
I DIJAGNOZA PNEUMONIJA
UDRUŽENIH SA VENTILATORNOM
POTPOROM BOLESNIKAVENTILATOR ASSOCIATED
PNEUMONIA - ETIOPATHOGENESIS,
PREVENTION AND DIAGNOSIS*(Ventilatorna potpora bolesnika
i pneumonija)*

Dejan Marković^{1,2}, Vera Sabljak², Biljana Tanović², Željko Bradić², Sonja Grković², Nataša Kovačević-Kostić²

Dejan Marković^{1,2}, Vera Sabljak², Biljana Tanović², Željko Bradić², Sonja Grković², Nataša Kovačević-Kostić²

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

² Centar za anesteziju Kliničkog centra Srbije, Beograd

¹ School of medicine, Belgrade University

² Center for anesthesia, Clinical Center Serbia, Belgrade

Sažetak. *Pneumonija udružena sa ventilatornom potporom bolesnika je jedna od najčešćih intrahospitalnih infekcija. Uzročnici su obično bakterije, a u zavisnosti od vremena nastanka uzrokovana je osetljivim ili rezistentnim sojevima bakterija. Primarni put dospevanja patogena u traheju je kroz tubus – aspiracijom, ili curenjem bakterija oko kafa endotrahealnog tubusa. Obzirom da je praćena visokom stopom mortaliteta, povećanom cenom i dužinom lečenja, velika pažnja se pridaje nefarmakološkim i farmakološkim merama prevencije njenog nastanka. Ukoliko nastane, neophodna je rana dijagnoza jer od toga zavisi izbor antibiotika. Nekada je teško postaviti dijagnozu, a ona se bazira na kliničkoj slici, radiografskom nalazu i mikrobiološkim rezultatima.*

Summary. *Ventilator associated pneumonia (VAP) is one of the most common intrahospital infections and may be caused by a wide spectrum of bacterial pathogens. Depends on time of onset may be caused by antibiotic-sensitive or antibiotic-resistant pathogens. Aspiration of oropharyngeal pathogens or leakage of bacteria around the endotracheal tube cuff is the primary route of bacterial entry into the trachea intubated patients. The importance of VAP in terms of morbidity, mortality, length of hospital stay and costs, makes prevention (non-pharmacologic and pharmacologic) an important issue. If ventilator associated pneumonia occurs, early diagnosis is necessary due to accurate choice of antimicrobial therapy. Sometimes ventilator-associated pneumonia (VAP) is difficult to diagnose and diagnosis is based on clinical feature, radiographic examination and microbiologic results.*

Ključne reči: *ventilator-udružena pneumonija, epidemiologija, prevencija, dijagnoza*

Key words: *ventilator-associated pneumonia, epidemiology, prevention, diagnosis*

Uvod

Pneumonija udružena sa ventilatornom potporom bolesnika uz infekcije urinarnog trakta je jedna od najčešćih nozokomijalnih infekcija u jedinicama intenzivnog lečenja. Ona se definiše kao pneumonija nastala nakon 48 sati od intubacije bolesnika i započinjanja mehaničke ventilacije.¹

Nastaje kod 9-27% intubiranih bolesnika i udružena je sa visokom stopom mortaliteta 33-50%.^{2,3} Postoji više faktora rizika za njen nastanak, ali jedan od najvažnijih je dužina trajanja mehaničke ventilacije zato što se incidenca nastanka pneumonije proporcionalno povećava sa dužinom trajanja mehaničke ventilacije. Prevencija nastanka nekad može biti neuspešna, a postavljanje dija

gnoze nije uvek jednostavno tako da je potrebna velika pažnja kliničara u svakodnevnom radu i lečenju bolesnika na mehaničkoj ventilaciji pluća.

Etiologija VAP

Najčešći uzročnik ovih pneumonija su bakterije – jedna ili više vrsta u isto vreme, dok su virusi i gljivice retki uzročnici u imunokompetentnih osoba. Prema vremenu nastanka VAP se može podeliti na rano nastalu i kasno nastalu pneumoniju. Rano nastala pneumonija nastaje u prva četiri dana od hospitalizacije, ima bolju prognozu i obično je uzrokovana sojevima koji su osetljivi na antibiotike (oksacilin osetljiv *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* ili *Streptococcus pneumoniae*). Kasno nastala pneumonija nastaje nakon četiri dana, ima lošiju prognozu a uzročnici su najčešće multirezistentni sojevi bakterija (oksacilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species* ili *Enterobacter species*). Bolesnike kod kojih pneumonija nastane u prva četiri dana ali su bili hospitalizovani u prethodnih 90 dana, primali antibiotsku terapiju ili ako kod njih postoje drugi faktori rizika za nastanak infekcije multirezistentnim sojevima, trebalo bi tretirati kao i bolesnike sa kasno nastalom pneumonijom (tabela 1).

Pod povećanim rizikom za nastanak VAP-a su intubirani bolesnici stariji od 65 godina, bolesnici sa prethodnim plućnim obolenjem (hronična obstruktivna bolest pluća, emfizem, astma, prethodno preležana pneumonija), bolesnici na imunosupresivnoj terapiji, bolesnici nakon abdominalne i torakalne hirurgije kao i bolesnici bez svesti. Incidenca VAP-a se povećava sa dužinom trajanja mehaničke ventilacije sa 5% nakon 5 dana mehaničke ventilacije na 68,8% kod bolesnika koji su bili 30 dana na mehaničkoj ventilaciji.⁴ Rezultati jednog drugog istraživanja pokazuju da incidenca opada sa vremenom, najveća je u prvih 5 dana od intubacije i iznosi 3% dnevno, od petog do desetog dana je 2% dnevno, a nakon toga 1% dnevno.⁵

Patogeneza VAP

Centralno mesto u patogenezi VAP-a ne zauzima ventilator, kao što bi se iz naziva moglo naslutiti, već endotrahealni tubus. Pneumonija nastaje tako što patogeni dospevaju u donje disajne puteve koji su inače sterilni, nakon što savladaju humoralne i celularne odbrambene mehanizme domaćina dovode do kolonizacije i na kraju do razvoja infekcije. Prisustvo endotrahealnog tubusa remeti prirodan put kretanja udahnutog vazduha čime se zaobilazi

Tabela 1. Faktori rizika za nastanak ventilator udruženih pneumonija uzrokovanih multirezistentnim sojevima bakterija

• Antibiotiska terapija u prethodnih 90 dana
• Trenutna hospitalizacija u trajanju od 5 ili više dana
• Visoka učestalost antibiotske rezistencije u bolnici ili vanbolničkim uslovima
• Prisustvo faktora rizika za nastanak pneumonija udruženih sa zdravstvenom negom: 1. Hospitalizacija u trajanju od 2 ili više dana u prethodnih 90 dana 2. Infuzina terapija u kućnim uslovima 3. Hronična dijaliza u toku 30 dana 4. Previjanje rana 5. Imunosupresivna bolest ili terapija 6. Boravak u staračkom domu

nekoliko odbrambenih mehanizama u borbi protiv nastanka pneumonije. Zaobilazi se nosna sluznica i mehanička prepreka dlačica u nosu kao i humidifikacija udahnutog vazduha, onemogućava se refleks kašlja i smanjuje se mukocilijarni klirens. Orofaringks predstavlja glavni rezervoar patogena koji izazivaju pneumoniju. Epitelne ćelije sluzokože usne

duplje u zdravih osoba su normalno prekrivene salivarnim glikoproteinom - fibronektinom koji sprečava zadržavanje i proliferaciju patogena. Kod kritično obolelih, nivo fibronektina je smanjen tako da brzo dolazi do kolonizacije usne duplje gram negativnim bakterijama iz digestivnog trakta ili bakterijama iz sinusa.⁶ Prisustvo nazogastrične

sonde ili nazotrahealno plasiranog tubusa pogađuje nastanku sinuzitisa, a upotreba antacida kod kritično obolelih dovodi do smanjenja kiselosti želučanog sadržaja i proliferacije gram negativnih bakterija koje mogu dospeti do usne duplje. Patogeni iz usne duplje zajedno sa salivom klize pored tubusa kroz otvoren glotis, zadržavaju se iznad kafa endotrahealnog tubusa, a pošto tubus ne zatvara hermetički traheju klize dalje pored kafa i dolaze do donjih disajnih puteva.⁷⁻¹⁰ Drugi put dospevanja patogena je kroz tubus. Veoma brzo nakon intubacije na unutrašnjoj površini tubusa se stvara biofilm koji u sebi sadrži bakterije. Fragmentacijom biofilma u toku ventilacije pod pozitivnim pritiskom ili direktnom inokulacijom patogena (npr. nesterilnim aspiracionim kateterima) može da nastane kolonizacija donjih disajnih puteva i razvoj infekcije.^{11,12} Infekcija može da nastane i hematogenim širenjem patogena iz udaljenih područja ali značajno redje.

Prevenција VAP

Preporuke u prevenciji VAP-a Kanadskog komiteta za izradu vodiča za VAP iz 2008. godine uglavnom se poklapaju sa preporukama Američkog udruženja za torakalnu hirurgiju iz 2004. godine.^{13,14} One uključuju nefarmakološke i farmakološke mere prevencije. Od nefarmakoloških mera preporučuje se orotrahealna intubacija pre nego nazotrahealna, postavljanje uzglavlja bolesnika pod uglom od najmanje 45° i aspiracija iz tubusa krišćenjem zatvorenih sistema za sukiju pre nego korišćenjem otvorenih sistema. Ako postoji mogućnost preporučuje se i kontinuirana aspiracija subglotičnog sekreta korišćenjem specijalnih tubusa kod svih bolesnika kod kojih se očekuje trajanje ventilacije duže od 72 sata. Pored ovih nefarmakoloških mera preporučuje se i oralna antiseptična primena hlorheksidina - naročito u kardiohirurgiji kao i oralna antiseptična primena povidon jodida kod bolesnika sa teškim povredama glave. Selektivna dekontaminacija digestivnog trakta se ne preporučuje u rutinskoj prevenciji VAP-a, a poslednjih godina ima više radova koji govore o uspešnoj prevenciji VAP-a peroralnom primenom kultura probiotika.¹⁵

Dijagnoza VAP

Ukoliko nastane pneumonija potrebno je što pre postaviti dijagnozu jer pravovremena dijagnoza omogućava započinjanje adekvatne terapije.

Adekvatna inicijalna terapija je udružena sa manjom stopom smrtnosti i većom šansom za oporavak bolesnika. Nekada nije lako postaviti dijagnozu pneumonije udružene sa ventilatornom potporom bolesnika. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, radiografskog nalaza na plućima, korišćenjem scoring sistema i na osnovu mikrobioloških analiza dobijenog sekreta iz disajnih puteva. Prisustvo novog ili perzistirajućeg radiografskog infiltrata na plućima zajedno sa još dva od sledeća tri klinička znaka: telesna temperatura veća od 38°C ili manja od 36°C, purulentni trahealni sadržaj, broj leukocita u krvnoj slici veći od 11000/ml ili manji od 4000/ml je potrebno da se kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji postavi dijagnoza pneumonije. Međutim, prisustvo radiografskog infiltrata kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji može biti uzrokovano i drugim neinfektivnim uzrocima (diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze atelektaza, alveolarna hemoragija, plućna embolija ili izliv), a povećan broj leukocita i povišena temperatura su nespecifični znaci i mogu biti posledica infekcije izvan pluća (npr. infekcija intravenskih katetera, prisustvo abscesa, infekcija rane). Sa druge strane povišena temperatura, povećan broj leukocita, purulentni traheobronhijalni sekret iz koga se mogu izolovati bakterije bez radiografskih promena na plućima ukazuju na postojanje traheobronhitisa koji zahteva antibiotsku terapiju, produžuje lečenje ali ne povećava smrtnost bolesnika.¹⁶ Da bi se povećala specifičnost u dijagnostici VAP-a, Pugin i saradnici su u praksu uveli CPIS skor (Clinical pulmonary infection score) kojim se kombinuju klinički, radiografski, fiziološki i mikrobiološki podaci u jedinstven numerički rezultat.¹⁷ Ukoliko je vrednost ovog skora preko 6 postoje kriterijumi da se postavi dijagnoza VAP (tabela br 2). Kada se na osnovu kliničke slike i radiografskog nalaza posumnja na VAP potrebno je uzeti dve sukcesivne hemokulture, kao i punkt pleure ako postoji izliv. Definitivna dijagnoza se postavlja na osnovu mikrobiološke analize materijala dobijenog iz disajnih puteva. Kvantitativne mikrobiološke metode (tačno određivanje broja bakterijskih kolonija u jednom mililitru) imaju prednost u odnosu na semikvantitativne metode (veličine kolonija se gradišu sa jednim ili više pluseva) i nekvantitativne metode u postavljanju dijagnoze pneumonije. Materijal za mikrobiologiju može da se dobije neinvazivnim (endotrahealna aspiracija) ili invazivnim tehnikama (bronhoalveolarna lavaža i uzimanje uzorka

Tabela 2. CPIS skor (Clinical pulmonary infection score)

	0	1	2
Trahealni sekret	Oskudan	Obilan	obilan i purulentan
Ro pulmo	Bez infiltrata	Difuzni infiltrati	Lokalizovani infiltrati
Temperatura °C	≥ 36.5 i ≤ 38.4	≥ 38.5 i ≤ 38.9	≥ 39 ili ≤ 36
Br leukocita /mm ³	$\geq 4,000$ i $\leq 11,000$	$< 4,000$ ili $> 11,000$	$< 4,000$ ili $> 11,000$ + band forms ≥ 500
PAO ₂ /FIO ₂ , mmHg	> 240 ili ARDS		≤ 240 i bez potvrde ARDS-a

specijalnim četkicama koje se nalaze na vrhu katetera koji se uvodi bronhoskopom - "Protected specimen brushing" tehnika). Endotrahealna aspiracija je jednostavna i jeftina metoda koja se svakodnevno rutinski sprovodi u jedinicama intenzivnog lečenja. Pošto se njome dobija aspirat iz gornjih disajnih puteva koji su obično kolonizovani bakterijama, potrebno je da broj bakterijskih kolonija u mikrobiološkom nalazu bude veći od 106 u mililitru (CFU > 106 /ml) da bi se postavila dijagnoza VAP. Druge dve tehnike su skuplje, invazivne i zahtevaju upotrebu bronhoskopa i obučenog kadra. Bronhoalveolarna lavaža se izvodi sa oko 150 ml sterilnog fiziološkog rastvora a u uzorku je potrebno da bude više od 104 - 105 bakterijskih kolonija po mililitru da bi se postavila dijagnoza VAP. U uzorku dobijenom specijalnim četkicama na vrhu katetera koji se bronhoskopom uvodi u donje respiratorne partije (protected specimen brushing - PSB) potrebno je da broj bakterijskih kolonija bude veći od 103 u mililitru (CFU > 103 /ml) da bi se postavila dijagnoza VAP. Ukoliko je broj kolonija manji od navedenih vrednosti onda se verovatno radi o kolonizaciji ili kontaminaciji uzetog materijala. U kliničkoj praksi podjednako se koriste i invazivne (bronhoskopske tehnike) i neinvazivna tehnika (endotrahealna aspiracija). Za sada ne postoji konsenzus oko toga koja je od ovih tehnika superiornija.¹⁸ U vodiču Američkog udruženja torakalnih hirurga kvantitativnoj analizi uzoraka prikupljenih invazivnim tehnikama daje se prednost u odnosu na analizu uzoraka dobijenih endotrahealnom aspiracijom u dijagnostici VAP.¹³ Međutim ovo nije potvrđeno skorašnjom velikom studijom kojom su poređene bronhoskopske tehnike i tehnika endotrahealne aspiracije - nije nadjena razlika u stopi mortaliteta, upotrebi antibiotika, i ishodu lečenja bolesnika.¹⁹

Zaključak

Kako je pneumonija udružena sa ventilatornom potporom bolesnika praćena povećanom stopom mortaliteta, povećanom cenom i dužinom lečenja, adekvatnim merama prevencije treba smanjiti njenu incidencu na najmanju moguću meru. Ukoliko nastane neophodno je što pre postaviti dijagnozu i izolovati uzročnika kvantitativnom analizom materijala prikupljenog neinvazivnim ili invazivnim tehnikama uzimanja.

Literatura

1. Koenig S, Truitt J. Ventilator - associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. Clin Microbiol Reviews. 2006;19(4): 637-657.
2. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:867-903.
3. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. Chest 2002;122:2121.
4. Langer M, Mosconi P, Cigada M, Mandelli M. Long-term respiratory support and risk of pneumonia in critically ill patients. Intensive Care Unit Group of Infection Control. Am Rev Respir Dis 1989;140:302-305.
5. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. Ann Intern Med 1998;129(6):433-440.
6. Hunter J, Corry P. Ventilator-associated pneumonia. BJA 2002;2(5):148-150.
7. Cameron JL, Reynolds J, Zuidema GD. Aspiration in patients with tracheostomies. Surg Gynecol Obstet 1973;136:68-70.
8. du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. Lancet 1982;1:242-245.
9. Valles J, Artigas A, Rello J, et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. Ann Intern Med 1995;122:179-186.
10. Cook D, De Jonghe B, Brochard L, Brun-Buisson C. Influence of airway management on ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1455-1463.

ted pneumonia: evidence from randomized trials. *JAMA* 1998;279:781–787

11. Inglis TJ, Millar MR, Jones JG, Robinson DA. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. *J Clin Microbiol* 1989;27:2014–2018.

12. Adair CG, Gorman SP, Feron BM, et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999;25:1072–1076.

13. American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.

14. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Prevention. *Journal of Critical Care* 2008; 23: 126–137.

15. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:1058–1064.

16. Nseir S, Di Pompeo C, Pronnier P, et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *Eur Respir J* 2002;20:1483–1489.

17. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121–1129.

18. Mehta R, Groth M. Invasive or non-invasive management of suspected ventilator-associated pneumonia? And old controversy revisited. *Clin Pulm Med* 2000;7:277–9.

19. Heyland D, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D. For the Canadian Critical Care Trials Group: A multi-centre trial of invasive diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *New Eng J Med* 2006; 355:2619–30.