

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta

# **Pooperační bronchopneumonie u pacientů po plicních resekcích**

Doktorská disertační práce

MUDr. MDDr. Jan Hanuliak

Olomouc 2022

Doktorand:

MUDr. MDDr. Jan Hanuliak

Doktorský studijní program:

Chirurgie

Školící pracoviště:

I. Chirurgická klinika Lékařské fakulty  
Univerzity Palackého a Fakultní  
nemocnice Olomouc

Školitel:

MUDr. Marek Szkorupa, Ph.D.



*Věnováno památce MUDr. Jiřího Halamy*

Prohlašuji, že jsem tuto práci vykonal samostatně a uvedl jsem veškerou použitou literaturu. Projekt byl realizován na pracovištích I. Chirurgické kliniky LF UP a FN v Olomouci pod odborným vedením vedoucího sekce pro hrudní chirurgii MUDr. Marka Szkorupy, Ph.D. a v úzké spolupráci s kolegy z Mikrobiologické kliniky LF UP a FN Olomouc pod odborným vedením vedoucího této kliniky prof. MUDr. Milana Koláře, Ph.D.

## Poděkování

Chtěl bych vyjádřit upřímné poděkování všem, kteří se podíleli na tomto projektu. Především svému školiteli MUDr. Marku Szkorupovi, Ph.D., jehož profesionální přístup mě naplňuje pokorou a štěstím. Poděkování patří mým přednostům, prof. MUDr. Čestmíru Neoralovi, CSc. a prof. MUDr. JUDr. Dušanovi Klosovi Ph.D. LL.M. jež mi umožnili pracovat a rozvíjet se v chirurgii a být součástí týmu I. Chirurgické kliniky LF UP a FN Olomouc. Týmu, bez jehož podpory a cenných rad, by vznik této práce nebyl možný.

Také bych chtěl poděkovat kolegům z Ústavu mikrobiologie zejména pak panu přednostovi prof. Milanu Koláři Ph.D. a paní primářce MUDr. Yvoně Směšné Ph.D., kteří se podíleli na vyhodnocení odebraného materiálu, a paní Mgr. Kateřině Langové, Ph.D., která mi pomohla statisticky zpracovat data.

S upřímnou pokorou děkuji mé rodině, která mě neuvěřitelně podporuje.

Práce na tomto projektu je podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892)

<b>Obecná část .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Úvod .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Vymezení základních pojmů .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1. Pneumonie .....</b>	<b>12</b>
2.1.1. Komunitní pneumonie (community-acquired pneumonia – CAP) .....	12
2.1.2. Nozokomiální pneumonie (hospital-acquired pneumonia – HAP) .....	12
2.1.3. Ventilátorová pneumonie (ventilator-associated pneumonia – VAP).....	13
2.1.4. Pooperační pneumonie – (postoperative pneumonia – POP).....	13
2.2. Endogenní infekce .....	13
<b>3. Incidence POP .....</b>	<b>14</b>
<b>4. Mortalita POP .....</b>	<b>15</b>
<b>5. Rizikové faktory (RF) vzniku POP .....</b>	<b>15</b>
<b>6. Bakteriální kolonizace v dolních dýchacích cestách .....</b>	<b>17</b>
6.1. Mikrobiom .....	18
<b>7. Etiologické agens POP.....</b>	<b>18</b>
<b>8. Rezistentní mikroorganismy .....</b>	<b>20</b>
<b>9. Závažnost POP.....</b>	<b>21</b>
<b>10. Patofyziologie .....</b>	<b>22</b>
<b>11. Klinický obraz.....</b>	<b>24</b>
<b>12. paraklinická vyšetření .....</b>	<b>25</b>
12.1. Zobrazovací metody .....	25
12.2. Mikrobiologické vyšetření .....	26
12.3. Laboratorní vyšetření.....	29
<b>13. Diagnostika a její úskalí .....</b>	<b>30</b>
<b>14. Diferenciální diagnostika .....</b>	<b>31</b>
<b>15. Léčba POP.....</b>	<b>32</b>
15.1. Doporučení ATB léčby .....	32
15.2. Volba antibiotického režimu podle doporučení ATS z roku 2016.....	35
15.3. Konkrétní antibiotické režimy podle doporučení ATS z roku 2016 .....	36
<b>16. Management léčby POP .....</b>	<b>37</b>
16.1. Žilní přístup .....	38
16.2. Oxygenace .....	40
16.3. Intravenózní terapie .....	41
16.4. Léčba metabolické acidózy .....	42
16.5. Monitorace a odpověď na léčbu .....	42
<b>17. Lokální komplikace nozokomiálních pneumonií .....</b>	<b>45</b>
17.1. Pleuritis .....	45
17.2. Parapneumonický výpotek.....	45
17.3. Empyém hrudníku .....	48
17.4. Plicní absces .....	49
17.5. Vzácné, pozdní a vzdálené komplikace POP.....	51
<b>3. Stabilizace hrudní stěny .....</b>	<b>52</b>

<b>4. Praktická část .....</b>	<b>58</b>
1. Úvod.....	58
2. Cíl disertační práce.....	58
3. Materiál a metody.....	59
4. Study Design.....	60
4.1. Mikrobiologické vyhodnocení vzorku.....	62
4.2. Identifikace a charakterizace bakteriálních kmenů.....	62
4.3. Hodnocení výsledků .....	62
5. Statistické metody.....	63
<b>6. Výsledky.....</b>	<b>64</b>
6.1. Zhodnocení souboru .....	64
6.2. Demografická data .....	65
6.3. Perioperační data souboru .....	66
6.4. Zhodnocení rizikových faktorů vzniku POP.....	66
6.5. Kolonizace DCD.....	67
6.5.1. Kolonizace preoperační .....	67
6.5.2. Kolonizace perioperační .....	68
6.5.3. Kolonizace postoperační (1. postoperační den) .....	69
6.5.4. Vztah kolonizace k předoperačním rizikovým faktorům.....	70
6.5.5. Vztah kolonizace dýchacích cest ke vzniku pneumonie .....	72
6.5.6. Vztah mezi kolonizací a CRP a WBC 3. pooperační den.....	72
6.5. ATB.....	73
6.6.1. Citlivost na empirickou léčbu.....	74
6.7. Kultivace při POP.....	75
6.8. Vztah necitlivosti empirické ATB ke vzniku těžké pneumonie .....	75
6.9. Porovnání skupin pacientů bez a s pneumonií.....	76
6.10. Srovnání průběhu POP a těžké POP .....	77
6.11. Incidence POP u pacientů po stabilizaci hrudní stěny a po resekcii plicní.....	78
6.12. Senzitivita a specificita CRP a RTG snímku hrudníku .....	78
<b>7. Diskuse .....</b>	<b>81</b>
<b>8. Závěr .....</b>	<b>88</b>
<b>9. Souhrn.....</b>	<b>89</b>
9.1. Název práce .....	89
9.2. Úvod.....	89
9.3. Cíle práce.....	90
9.4. Materiál a metody.....	90
9.5. Výsledky .....	91
9.6. Závěr.....	92
9.7. Klíčová slova: .....	92
<b>10. Summary.....</b>	<b>93</b>
10.1. Title .....	93
10.2. Introduction .....	93
10.3. Objectives of the work.....	93
10.4. Material and methods.....	94

<b>10.5. Results</b> .....	<b>95</b>
<b>10.6. Conclusion</b> .....	<b>96</b>
<b>10.7. Keywords:</b> .....	<b>96</b>
<b>11. Seznam literatury</b> .....	<b>97</b>
<b>12. Seznam použitých *ek</b> .....	<b>115</b>
<b>13 Seznam tabulek, grafů a obrázků</b> .....	<b>117</b>
<b>13.1 Seznam tabulek</b> .....	<b>117</b>
<b>13.2 Seznam grafů</b> .....	<b>118</b>
<b>13.3 Seznam obrázků</b> .....	<b>118</b>
<b>14. Anotace disertační práce</b> .....	<b>120</b>



## Obecná část

### 1. Úvod

Infekční onemocnění provází lidstvo od nepaměti. Jejich historický dopad byl mnohonásobně ničivější než jakýkoliv ozbrojený konflikt či přírodní katastrofa. Do 30. let dvacátého století byly infekce jednoznačně nejčastější příčinou úmrtí. V dnešní „otylé“, proočkované, civilizované Evropě, plné antibiotik bývají bakteriální infekce často podceňovány. Nenechme se ale zmýlit. Poslední dvě dekády přibližně každý čtvrtý zemřelý zemře právě na infekční onemocnění. A ani budoucnost nevypadá růžově. Předpokládá se, že díky přibývajícím bakteriální rezistenci budou v roce 2050 infekce vyvolané multiresistentními bakteriemi opět nejčastější příčinou úmrtí.

První operce byla popsána v knize Genesis Bible svaté, podle které Bůh stvořil muže z prachu a rozhodl se stvořit ženu tak, aby s ní mohl Adam sdílet svůj život a nebyl by sám:

Pán Bůh řekl: Není dobré, aby byl člověk na vše sám. Pán Bůh tedy způsobil, že muž upadl do hlubokého spánku; a když spal, vzal jeho žebro a uzavřel to místo masem. Pak Pán Bůh ze žebra, které měl vyjmuto z muže stvořil ženu a přivedl ji k muži.

Muž řekl: „Toto je kost z mých kostí a maso z mého těla, bude se jí říkat „žena“, protože byla vyňata z člověka.“ (Genesis 2:18–24)

Tato slova vlastně popisují první chirurgický zákrok prováděný v celkové anestezii („hluboký spánek“), prováděl ho vysoce kvalifikovaný operátor, perfektní výsledek operace byl samozřejmě zajištěn. Vyhnáním Adama a Evy z ráje nastává světský život, přichází první úrazy a infekce a často zoufalé pokusy o jejich chirurgické řešení. Většina operovaných zmírá v bolestech na krvácení či později na infekční komplikace. Ještě za Napoleonských válek, byla mortalita při intratorakálním poranění kolem 85%, asi polovina těchto nemocných zemřela na krvácení, druhá polovina (přežila-li krvácení) pak zmírala na infekční komplikace. S rozvojem chirurgických dovedností se skokově snižují krvácivé komplikace. Během 1. světové války klesla mortalita nitrohručních poranění na 20%, většina z hospitalizovaných nemocných zmírá právě na infekční komplikace. Z pohledu soudobého hrudního chirurga jsou dnes infekce i jejich komplikace relativně zřídka léčeny operačně, zůstávají však nejdůležitějším faktorem ovlivňujícím mortalitu a morbiditu nemocných po operacích plic.

Plicní karcinom je od druhé poloviny 20. století suverénně nejčastější indikací k operaci plic (recentně asi 90 % všech plicních resekcí) a bohužel také nejčastější příčinou úmrtí na maligní onemocnění. Přes významný progres v onkologické léčbě je jedinou skutečně kurabilní léčbou ranných stádií bronchogenního karcinomu plicní resekce. Díky

pokroku v anestézii, hrudní chirurgii i intenzivní péči, radikální operaci podstupují stále starší pacienti se závažnějšími komorbiditami. I proto se hospitalizační mortalita příliš nemění a pohybuje se mezi 7-21 % [1-5]. Infekční komplikace se podílí na mortalitě ze všech komplikací nejčastěji a to v 22-75 % [5,6].

Jak bylo již dříve uvedeno zdokonalení chirurgické techniky vedlo ke skokovému snížení mortality na pooperační krvácení, nejinak tomu bylo i v boji proti infekci. S přibývajícím znalostmi o etiologii a fyziologii bylo vyhráno mnoho bitev, které doslova měnily chod dějin. Připomeňme třeba Edwarda Jennera a jeho objev vakcinace proti pravým neštovicím, Ignaze Semmelweise a jeho teze o přenosu infekce z pitevniho sálu na rodičky, postuláty Louise Pasteuera, antiseptické postupy barona Josepha Listera či převratný rok 1928, kdy sir Alexander Fleming nalézá ve svých Petriho miskách Penicilin, první z budoucího armamentaria antibiotik.

Do dnešní doby bylo vyvinuto mnoho stovek antibiotik, žádné z nich však není universální, účinné na všechny bakterie. Přibývá navíc sekundární resistance na tyto léky. Zdá se, že universální antibiotikum proti bakteriím neexistuje, a že klíčem k potlačení infekcí nebude nález „zázračného“ léku, ale pochopení složitých vazeb mezi jednotlivými bakteriemi a jejich vztahy s makroorganismem, rychlá a přesná diagnostika a na míru individualizovaná antibiotická terapie. Mnoho těžkých bitev ve válce proti infekci lidstvo ještě čeká.

Naše práce se zabývá infekčními komplikacemi po operacích plic. Vychází z předpokladu, že většina POP vzniká jako infekce endogenní, tedy z již přítomných mikroorganismů, které za příznivých podmínek mohou vyvolat infekci. Až 2/3 pacientů s plicním karcinomem má patologicky kolonizované dýchací cesty, někteří tito nemocní v diagnosticko-terapeutickém algoritmu pak podstupují plicní resekci. A nutno připustit, že operace a zejména plicní jsou v zásadě „proinfekční“ (kontaminace DCD intubací, ventilátorové barotrauma, pooperační krvácení, ischemie i mechanická traumatizace, snížená pooperační toaleta dýchacích cest, omezení náležitých odkašlání atd.).

Z tohoto hlediska se jeví racionální využít jednu s nejmodernějších technických metod identifikace mikroorganismů (MALDI-TOF) k předoperační, perioperační i postoperační identifikaci mikroorganismů přítomných v dýchacích cestách. Stanovit jejich citlivost k antibiotické terapii a na takto získané informace neprodleně reagovat individualizovanou antibiotickou terapií u pacientů v iniciálních fázích rozvoje POP.

Klinickým obrazem infekce je pooperační pneumonie /POP/ či syndrom akutní dechové tísně, popřípadě jejich komplikace v podobě pleuritidy, empyému či sepse.

Diagnostika POP je v iniciálním stadiu svízelná. Typické klinické projevy pneumonie jako je zvýšená teplota (bez nebo s třesavkou a zimnicí), kašel (suchý nebo produktivní s expektorací různé kvantity a kvality), schvácenost, či dušnost různého stupně mohou být

podceněny a zaměněny za stav, za nějž je odpovědná rozsáhlá plicní operace. V laboratoři se při pneumonii, stejně jako při obranné reakci organismu na stres/operaci zvyšují hodnoty zánětlivých parametrů. Na skiagramu hrudníku bývá pneumonie prezentovaná jako různě velké nehomogenní zastínění odpovídající plicní konsolidaci. Plicní konsolidace však může být přítomna i na pooperačním snímku hrudníku (typicky pooperační edém po manipulaci s plíci). Svízelnost diagnostiky v zásadě spočívá v možnosti záměny symptomů i objektivních nálezů za pooperační stav.

Základním kamenem léčby POP je antibiotická léčba. Časová prodleva zásadně zvyšuje morbiditu i mortalitu. Proto je iniciální diagnostika POP a primární podání účinné antibiotické léčby zcela zásadní.

Obvyklým postupem bývá zahájení antibiotické léčby empiricky, bez znalosti infekčního agens. Po identifikaci patogenu a určení jeho citlivosti k antibiotikům, což obvykle trvá dva až tři dny, se provádí korekce antibiotické léčby. Přes veškeré snahy se etiologické agens POP dokáže odhalit pouze z 50-70 %. Mezi nejčastější mikroorganismy způsobující POP řadíme *Streptococcus pneumoniae* (18-35 %), *Haemophilus influenzae* (16-41 %), *Enterobacter* (9-26 %), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* [7].

Právě k počáteční ATB léčbě se v poslední době upíná zrak odborné veřejnosti. Účinná ATB na jedné straně zásadně snižují mortalitu a morbiditu, na straně druhé však přílišná ATB léčebná razance vede k vyšší toxicitě, superinfekci a vzniku bakteriální rezistence.

Za významný faktor vzniku POP většina autorů považuje bronchiální bakteriální kolonizaci, kdy některé studie uvádí až trojnásobné riziko vzniku POP. Bakteriální kolonizace je před plicní resekci přítomna u 58-71 % pacientů [8]. Asi třetina je osídlena bakteriálními kmeny potenciálně patogenními (*Streptococcus pneumoniae* 13-29 %, *Haemophilus influenzae* 35-61 %, *Enterobacter*), tedy mikroorganismy, jež nejčastěji způsobují POP [9].

V literatuře se problematika infekcí po plicních resekcích diskutuje [10-48], často jsou však studie značně limitovány a výsledky neuspokojivé. Přes závažnost těchto stavů zůstává role kolonizace dýchacích cest, antibiotické profylaxe i etiologického agens POP, přinejmenším nejistá. Pooperační pneumonie je pak stavem nevyřešeným, často zmiňovaným jako „critical issue“.

Cílem obecné části této práce je shrnutí současných poznatků v diagnostice a léčbě POP.

## 2. Vymezení základních pojmů

### 2.1. Pneumonie

Pneumonie je akutní, nebo méně často chronický zánět plicního parenchymu, postihující plicní alveoly, respirační bronchy či přilehlé intersticiium [49]. Nejčastějším typem je infekční pneumonie, o které bude referovat tento text. Infekční pneumonii mohou vyvolat různorodé mikroorganismy (bakterie, mykoplazmata, chlamydie, viry či fungi). Přes obrovský nárůst virových pneumonií (zejména COVID 19 a jeho mutace), se v chirurgii stále nejčastěji setkáváme s bakteriální infekcí. Mykotické či fungální pooperační pneumonie jsou vzácně, postihují nejčastěji imunokompromitované pacienty.

Rozvoj pneumonie je podmíněn složitým procesem mezi mikro a makroorganismem. Obecně infekce vzniká při poruše obranyschopnosti hostitele, expozici zvláště virulentnímu mikroorganismu a v dostatečně velkém inokulu [52]. A právě místo vzniku nákazy se stalo hlavním epidemiologickým kritériem pro rozdělení pneumonií. Propukne-li pneumonie mimo nemocniční zařízení, jedná se o pneumonii komunitní (community-acquired pneumonia – CAP), propukne-li v nemocničním zařízení po 48 hodinách od příjmu jedná se o nozokomiální pneumonii (hospital-acquired pneumonia – HAP).

#### 2.1.1. Komunitní pneumonie (community-acquired pneumonia – CAP)

Komunitní pneumonie, jak již bylo zmíněné vzniká mimo nemocniční prostředí, nebo se projevuje do 48 hodin od přijetí pacienta do nemocnice. Incidence se uvádí mezi 5–11 případy na 1 000 obyvatel/rok. Typický je sezónní nárůst incidence (zejména v podzimních a zimních měsících). Celková mortalita CAP nepřesahuje 1 %. Asi 20 % nemocných vyžaduje přijetí do nemocnice [51].

#### 2.1.2 Nozokomiální pneumonie (hospital-acquired pneumonia – HAP)

Nozokomiální pneumonie (hospital-acquired pneumonia – HAP) je infekce plicního parenchymu způsobená mikroorganismy z nemocničního prostředí. Příznaky onemocnění se u těchto pacientů rozvíjí nejdříve po 48 hodinách od příjmu do nemocničního zařízení, a ne déle

než 14 dnů od propuštění z nemocničního zařízení [52]. Nozokomiální pneumonie se podílí asi 25 % na všech nemocničních infekcích, její mortalita se uvádí mezi 30-55 % [53].

### 2.1.3. Ventilátorová pneumonie (ventilator-associated pneumonia – VAP)

Ventilátorová pneumonie (ventilator-associated pneumonia – VAP) je podskupinou HAP postihující pacienty na jednotkách intenzivní péče, kteří jsou na umělé plicní ventilaci (UPV) alespoň 48-72 hodin [54]. Původcem tohoto typu pneumonie jsou nejčastěji multirezistentní kmeny. Mortalita se uvádí v rozmezí 30-70 % [53].

### 2.1.4. Pooperační pneumonie – (postoperative pneumonia – POP)

Pooperační pneumonie je nozokomiální pneumonie vznikající po operaci, zpravidla do zhojení operačních ran.

Dle WHO definována prezencí buď abnormálním radiologickým nálezem (nové nebo měnící radiografické infiltráty, či nová konsolidace plicní), a/nebo teplotou vyšší než 38 °C a/ nebo počtem leukocytů nižším než  $4 \times 10^9/l$  či vyšším než  $10 \times 10^9/l$  (tyto hodnoty nejsou v souvislosti s jinou příčinou).

Zároveň však musí být přítomny alespoň dvě z následujících kritérií:

- a) nový výskyt hnisavého sputa, nebo případně změna charakteru sputa,
- b) nově vzniklý nebo zhoršující se kašel nebo dušnost nebo tachypnoe,
- c) typický poslechový dýchací šelest,
- d) pokles saturace O<sub>2</sub> u pacientů po operaci.

## 2.2. Endogenní infekce

Endogenní infekce je skupina onemocnění vycházejících z infekčního agens, které již bylo přítomno v těle nemocného, ale bylo asymptomatické.

### 3. Incidence POP

Pacienti po rozsáhlých hrudních a břišních operacích mají až 40x větší riziko vzniku POP než pacienti po jiných operacích. Incidence POP u těchto nemocných je odhadována na 7 % [55].

Prevalence infekčních komplikací u pacientů po plicních resekcích se podle recentních studií průměrně pohybuje kolem 15 % [6,7]. Udává se však v širším rozmezí 3-25 %. Již v roce 1981 publikoval Ilves a kolektiv práci, ve které „obhajoval“ profylaktické podávání cefalosporinů u pacientů po elektivních hrudních operacích. Infekční komplikaci mělo 14 % resp. 18 % procent pacientů [56]. O sedm let později Rekesh Wahi reportuje, že POP mělo 6,6 % pacientů ze 197 pneumonektovaných [57]. Přes mimořádné pokroky v medicíně se četnost POP od 80. let prakticky nedaří snižovat viz tab.1.

<i>Autor</i>	<i>Rok</i>	<i>Počet pacientů</i>	<i>Typ operace</i>	<i>Incidence POP</i>
<b><u>Ilves et al</u></b>	1980	130	plicní operace	14 % / 18 %
<b><u>Tarkka et al</u></b>	1986	120	plicní operace	10 % / 18 %
<b><u>Wahi et al</u></b>	1987	197	Pneumonektomie	6,7 %
<b><u>Olak et al</u></b>	1989	189	plicní operace	8,8 %
<b><u>Teddler et al</u></b>	1995	1915	bronchoplastická resekcce	6,9 %
<b><u>Krasnik et al</u></b>	1990	94	plicní operace	17 %
<b><u>Wirtzel et al</u></b>	1992	60	plicní operace	13 % / 20 %
<b><u>Bernard et al</u></b>	1994	200	plicní operace	30 % / 15 %
<b><u>Algar et al</u></b>	1997	242	bronchoplastická resekcce	3,3 %
<b><u>Aoki et al</u></b>	1997	35	plicní resekcce	11,4 %
<b><u>Bernard et al</u></b>	1998	639	Pneumonektomie	10,2 %
<b><u>Stéphan et al</u></b>	1998	266	plicní operace	7,4 %
<b><u>Vaporciyan et al</u></b>	1999	261	Pneumonektomie	12,8 %
<b><u>Siegenthaler et al</u></b>	1999	335	Lobektomie	9,8 %
<b><u>Hollaus et al</u></b>	2001	108	sleeve resekcce	10,2 %
<b><u>Sok et al</u></b>	2001	162	plicní operace	17 %
<b><u>Turna et al</u></b>	2002	102	plicní operace	12 % / 15 %
<b><u>Choi et al</u></b>	2010	336	plicní operace	4,2 %
<b><u>Peer et al</u></b>	2014	41	Plicní resekcce (IIIA stadium)	19,5 %
<b><u>Andin et al</u></b>	2014	227	VATS resekcce	4,15 %

Tabulka 1. Incidence POP v čase

Pouze z malé části z toho lze vinit přesnější diagnostiku (CT vyšetření hrudníku, prokalcitonin atd). Nebo fakt, že radikální operaci podstupují stále starší a nemocnější pacienti. Velkou úlohu v trvání vysokého počtu případů POP jistě hrají složité a nejasné vztahy mezi kolonizovanými mikroorganismy v DCD a jejich reakce na změněné podmínky po operaci.

Ve vztahu k incidenci POP se v soudobé literatuře také diskutují vztahy mezi znečištěním životního prostředí, orálním zdravím, užíváním PPI či bakteriálním osídlení horního zažívacího traktu [58-61].

#### 4. Mortalita POP

Hospitalizační mortalita u pacientů po anatomických resekcích plic se pohybuje mezi 7-21 % [1-5]. Infekční komplikace se podílí na mortalitě ze všech komplikací nejčastěji a to v 22-75 % [5,6]. Prevalence infekčních komplikací u pacientů po plicních resekcích se podle recentních studií pohybuje mezi 5-15 % [6,7]

#### 5. Rizikové faktory (RF) vzniku POP

POP je výsledkem změny rovnováhy mezi obrannými mechanismy hostitele a přítomností mikroorganismů v dýchacích cestách. Při dostatečném množství a virulenci mikroorganismů může dojít k prolomení obranných mechanismů a propuknutí infekce. Existuje mnoho rizikových faktorů, jež zvyšují riziko vzniku POP. Lze je rozdělit na:

**A) Předoperační RF:** špatný stav nutriční, diabetes mellitus, kouření, předchozí onkologická léčba, prezenze a rozsah nádorového onemocnění, celková kondice, zhoršená funkce a onemocnění plic, stáří, bakteriální kolonizace, imunodeficiencie primární, častěji však získaná, stav dutiny ústní a její osídlení aj.

**B) Operační RF:** rozsah a délka operace, nefyziologické operování, intubace, kontaminace operačního pole, ponechání cizího materiálu, krevní ztráty, hypotermie, celková anestezie aj.

**C) Pooperační RF:** nedostatečná analgezie a dechová rehabilitace, poškození mukociliárního transportu, útlum kašlacího reflexu aj.

**D) Epidemiologické RF:** rizikové nemocniční zařízení (vyšší četnost epidemiologicky závažných infekcí).

Bylo publikováno několik desítek prací snažících se vymezit riziko vzniku POP. K nejrozšířenějším skórovacím systémům, jež stratifikují riziko komplikací u pacientů po operaci, patří EVAD. Stojí za ním dvojice chirurgů z Chicaga, Fergusonová a Derking, kteří analyzovali kohortu 400 pacientů operovaných mezi lety 1980–1995 [62]. Jejich skórovací systém hodnotí tři ukazatele: usilovně vydechnutý objem za první sekundu (FEV1), věk a difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý (DLCO). Maximálně lze dosáhnout 12 bodů, každá položka může být hodnocena maximálně 4 body. Pro věk je každá dekáda nad 50 let hodnocena jedním bodem. Pro FEV1 a DLCO je každý pokles o 10 % od 90 % normálu, hodnocen opět jedním bodem. Průměrná hodnota je 7,4.

Hodnoty nad 7 bodů korelují s vysokou pravděpodobností rozvoje POP. O některé další rizikové faktory je rozšířen skórovací systém dle Torringtona a Hendersona viz tabulka č.2.

	<i>1 bod</i>	2 body	<i>3 body</i>
Spirometrie FEV1/FVC	65-75 %	50-65 %	≤ 50 %
Věk (let)	≥ 65		
Obezita (BMI)	≥ 45		
Operace	Ostatní	Nitrohruční	
Kouření	Ano		
Respirační symptomy	Ano		

*Tabulka 2. Skórovací systém dle Torringtona a Hendersona volně podle Stanzani 2005*

Kriticky nutno poznamenat, že výsledky jsou zejména pro infekční komplikace nespecifické. V porovnání s dalšími skórovacími systémy (Physiological and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality and Morbidity; POSSUM [63] a The Cardiopulmonary Risk Index; CPRI [64]), je však EVAD přesnější.

Přes veškeré snahy mají tyto rizikové faktory spíše popisný charakter, který nám snad může usnadnit rozhodování o zahájení terapie nejasné POP. Neexistují však uznávaná kritéria, která by stratifikovala nemocné a měnila pohled na podání profylaxe či dokonce léčby rizikových nemocných.



## 6. Bakteriální kolonizace v dolních dýchacích cestách (DCD)

Za jeden z významných faktorů relativně vysoké prevalence POP se považuje kolonizace dýchacích cest.

Jedná se o stav, při kterém jsou mikrobiologickými metodami prokázány patogeny na daném místě, ale nejsou přítomny známky infekce.

Nefyziologická kolonizace v DCD je definována přítomností mikroorganismů v dýchacích cestách nad specifickými prahovými hodnotami:  $10^2$  cfu (jednotku tvořící kolonie) /ml získaných z brush cytologie, nebo  $10^4$  cfu/ml pro vzorky z bronchiální aspirace [65]. Nefyziologická bakteriální kolonizace je před plicní resekci přítomna u 58-71 % pacientů. K dalšímu masivnímu osídlení DCD, tentokrát mikroorganismy z nemocničního prostředí, dochází do 48 hodin od začátku hospitalizace [65]. Asi třetina pacientů je již před operací osídlena bakteriálními kmeny potencionálně patogenními (*Streptococcus pneumoniae* 13-29 %, *Haemophilus influenzae* 35-61 %, *Enterobacter*), tedy mikroorganismy, jež nejčastěji způsobují POP [9]. Bronchiální bakteriální kolonizace zvyšují až trojnásobně riziko vzniku POP.

Recentní studie naznačují, že POP jsou infekce převážně endogenního původu, tedy způsobené aktivací již přítomných mikroorganismů. Jaillette a ostatní prokázali, že přibližně 45 % zdravých pacientů aspiruje orofaryngeální sekrety a bakterie do plic během spánku, toto procento se zvyšuje u vážně nemocných pacientů, kteří aspirují opakovaně [66]. Safdar a kolektiv ve své práci vyvrací rozšířený názor, že endotracheální kanyla má částečně protektivní úlohu, a naopak prokazují, že usnadňuje mikroaspiraci z horních cest dýchacích [67]. V závislosti na počtu a virulenci mikroorganismů, jež se dostávají do plicního parenchymu, může dojít k rozvoji pneumonie.

Je nutné zdůraznit, že změněné podmínky u pacientů po operaci plic jsou v zásadě „proinfekční“. Ať se jedná o lokální postižení plic (lokální zánětlivý syndrom LIRS, velká krevné ztráta, nevzdušnost plicního parenchymu, omezené vykašlávání a funkce ciliárního systému, porušení integrity slizniční bariéry intubací a další) či celkovou pooperační alterací v rámci reakce organismu na stres (SIRS).

V poslední době se vyskytují studie dokazující translokaci mikrobů ze zažívacího traktu do DCD i bez přítomnosti klasické aspirace. Pozornost je věnována i možnému nepříznivému účinku profylaxe gastroduodenálních vředů, které zvyšují žaludeční pH i možnost kolonizace jinak sterilního horního gastrointestinálního traktu [68].

Na naší klinice je od roku 2019 standardní součástí předoperační přípravy nemocného předoperační screening bakteriální kolonizace. U každého nemocného před resekci plic je při kontrolní bronchoskopii získán a mikrobiologicky vyšetřen vzorek

z DCD s určením bakteriogramu. Dokážeme tedy ještě před operací určit, zda a čím je pacient kolonizován a na která ATB je daný kmen citlivý. V případě, že po operaci dojde k propuknutí infekce, můžeme neprodleně a cíleněji reagovat antibiotickou léčbou. Obecně však můžeme konstatovat, že vztahy mezi kolonizací dýchacího systému a propuknutím infekce jsou natolik komplikované a nejasné, že zatím nepanuje konsensus o míře rizika při bakteriální kolonizaci, natož o diagnostickém přínosu určení kolonizace před resekci plic.

### 6.1. Mikrobiom

V roce 1988 definoval Whipps et al. mikrobiom (z řečtiny micro-malý a bios-život) jako mikrobiální komunitu vyplňující určitý prostor v organismu, která dynamicky reaguje na změny vnitřních či zevních podmínek [69].

Známo je, že bakterie žijící ve střevě, hrají důležitou roli v trávení některých živin a vitamínů, že se účastní regulace homeostázy včetně modulace imunitního systému. Až s rozvojem genomové techniky (sekvenování genu 16 S rRNA), dokázal tým kolem doktora Hilty, že plice ukrývají širokou škálu různých mikrobiálních druhů, které jsou důležité pro správnou funkci plic [70]. Vzájemnou interakci mezi mikroflórou plic a imunitním systémem deklaruje Dickson [71]. Dostupná data naznačují důležitou roli mikrobiomu v oblasti aktivace systémové zánětlivé reakci organismu i korelaci s rozvojem neoplazie. Zkoumání mikrobiomu je tak vysoce aktuálním tématem.

### 7. Etiologické agens POP

POP může vyvolat celá řada bakterií, mykoplazmat, chlamydií, virů a hub. Pouze v 50-70 % případů dokážeme etiologické agens POP identifikovat.

Přes pandemii virových pneumonií (zejména COVID 19 a jeho mutace) se v chirurgii stále nejčastěji setkáváme s bakteriální infekcí.

U pacientů po operaci plic je bakteriální POP způsobena až v 70 % jednou ze tří bakterií. Jedná se o *Streptococcus pneumoniae* 13-29 %, *Haemophilus influenzae* 20-51 % nebo *Enterobacter* 8-26 %. Přičemž gramnegativní infekce jsou častější a mají horší prognózu. K nejzávažnějším stavům řadíme infekce způsobené *Pseudomonádou* 7-19 % či MRSA-methicilin rezistentním stafylokokem. Letalita těchto infekcí se pohybuje od 50-80 %. Asi u třetiny případů POP nacházíme více mikroorganismů, jedná se o polymikrobiální

POP. Zvláště u rizikových nemocných a u těžkých průběhů POP nereagujících na léčbu, je nutné zvažovat i infekce způsobené rezistentními mikroby.

Před pandemií koronaviru byly virové pneumonie ojedinělé. Kromě těchto dnes běžných virových infekcí se na chirurgických odděleních setkáváme s diagnosticky a terapeuticky špatně ovlivnitelnými infekcemi cytomagalovirem či herpes virem. U imunosuprimovaných či u pacientů s dlouhodobou antibiotickou léčbou jsou čtenější mykotické infekce (*Candida*, *Aspergillus*).

Tento text podrobněji zpracovává pouze bakteriální POP.

Jedním z možných vysvětlení relativně nízké identifikace původců POP (50-70 %) je velmi obtížná detekce anaerobů. Přitom anaerobní bakterie jsou dominantními organismy v horních dýchacích cestách. Účast na rozvoji pneumonie i jejich komplikací, včetně plicního abscesu a empyému hrudníku, byla anaerobním bakteriím opakovaně prokázána už v 70. letech 20. století [72-76].

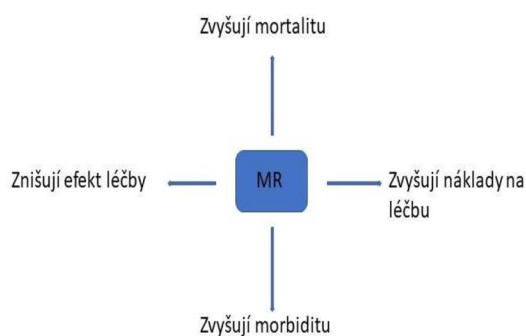
Kvůli možné kontaminaci vzorku normální flórou v horních dýchacích cestách, by měl být odebrán vzorek k průkazu anaerobů pomocí invazivních metod (brush cytologie, bronchoalveolární laváže, punkční techniky). U pacientů s bronchopneumonií při invazivním odběru odhalíme anaerobní mikroby u 62 až 93 % pacientů [77,78]. Nacházíme zejména *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides* spp. a další [78]. Kultivace anaerobů je velmi náročná, nákladná a zdlouhavá. I ve vysoce specializovaných laboratořích trvá několik dní až týdnů. Testování citlivosti anaerobů se neprovádí, protože výsledky jsou předvídatelné na základě identifikace mikrobů. Většina aspiračních komunitních bronchopneumonií způsobuje smíšená infekce s aerobními a anaerobními bakteriemi. Obecně je nejčastější streptokok, na druhém místě pak anaerobní bakterie [79]. Situace je složitější u pacientů s nemocniční pneumonií, kdy terapeutické režimy těchto infekcí zahrnují i protianaerobní složku a role anaerobů tak zůstává nejasná. V klinické praxi se u běžně probíhajících infekcí anaerobní kultivace neprovádí.

## 8. Rezistentní mikroorganismy

Získaná bakteriální rezistence je odolnost bakterií vůči antibiotikům, kdy se původně citlivý bakteriální kmen stane druhotně rezistentním.

V nemocničním zařízení vzniká antibiotická rezistence nejčastěji na základě selekčního tlaku antibiotické léčby. Podkladem rezistence bývá mutace genů v bakteriálním chromozomu, či získání genu od jiné bakterie (rezistentní na danou antimikrobiální látku). Antibiotickou rezistenci lze však získat i bez expozice antibiotikům [80].

Mikrobiální rezistence (MR) zásadně zvyšuje morbiditu i mortalitu pacientů, prodlužuje délku hospitalizace a zvyšuje náklady na hospitalizaci. Viz obrázek č. 1.



Obrázek 1. Role rezistentních organismů

Je prokázáno že v nemocničních zařízeních, které nadužívají antibiotickou léčbu je vyšší výskyt rezistentních bakterií. Infekce vyvolané rezistentními bakteriemi jsou častější u pacientů, kteří byli hospitalizováni po delší dobu  $\geq 5$  dnů a / nebo kteří dostali antibiotika během předchozích 90 dnů.

Centrum Spojených států Amerických pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) a Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) kategorizuje bakteriální rezistenci:

- A) Mikrobi s rozšířenou lékovou rezistencí (XDR) jsou bakterie rezistentní k alespoň jedné látce ve všech třídách kromě dvou.
- B) Multirezistentní mikrobi (MDR) jsou bakterie rezistentní alespoň k jedné látce ve třech antimikrobiálních skupinách.
- C) Panrezistentní mikrobi (PDR) jsou bakterie rezistentní na všechny k léčbě použitelné látky.

**D)** Kategorie tzv. kritických mikrobů (CM) obsahuje klinicky těžké infekce a / nebo epidemiologicky závažné infekce a / nebo stavy, které vyžadují léčbu odlišnou od standardních empirických režimů. Mezi tyto organismy řadíme: Legionella species, Chřipka A/B, včetně ptačí chřipky A H5N1 a ptačí chřipky A H7N9, MERS-CoV a těžký akutní respirační syndrom coronavirus (SARS-CoV), Staphylococcus aureus rezistentní na methicilin rezistentní ke komunitě (CA-MRSA), ale i širokou skupinu bioteroristických agens.

## 9. Závažnost POP

Existuje pestrá paleta testů, které posuzují závažnost, riziko komplikací či letality infekčních komplikací. Kritéria spadají do několika skupin:

**A)** Průběh infekce a její dopad na klinický stav nemocného, zejména pak ovlivnění vitálních funkcí: změny srdeční a dechové frekvence, krevního tlaku, vědomí či množství diurézy, ale i zvýšená teplota, pocení, zimnice, přítomnost či změna frekvence, charakteru expektorace aj.

**B)** Hlavní diagnóza a komorbidity nemocného včetně rozsahu a případných komplikací operace: onkologické onemocnění, ischemická choroba srdeční (ICHS), chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), obezita, množství podaných krevních derivátů aj.

**C)** Rozsah a charakter změn na rentgenologickém zobrazení (RTG, CT): segmentální, alární, bilaterální postižení aj.

**D)** Abnormality v laboratorních vyšetření: CRP, prokalcitonin, interleukin, počet leukocytů, krevní plyny, Ph krve, uremie, močovina, natremie, krevní obraz.

Velmi rychlým skórovacím systémem, používaným zejména na urgentních příjmech je tzv. Quick SOFA. Je to univerzální jednoduchý tzv. bedside test, jež hodnotí míru rizika infekčního onemocnění a ev. indikaci k hospitalizaci na JIP. Vyhodnocuje 3 symptomy.

Za každý přítomný symptom (snížené GCS, systolický tlak pod 100 mm Hg a dechová frekvence nad 22/min) se přičte bod. Je-li součet  $\geq 2$ , je stav hodnocen jako sepsa a pacient je indikován k hospitalizaci na JIP.

Specifickou triage pro komunitní bronchopneumonie je britská CURB, ev. CRB-65.

U hospitalizovaných pacientů lze k posouzení závažnosti POP a nutnosti příjmu na JIP využít britskou definici pro těžké pneumonie. Ta je charakterizována přítomností alespoň dvou z následujících příznaků: zmatenost, tachypnoe nad 30/min, hypotenze, kdy je systolický tlak pod 90 mm Hg a zvýšená urea nad 7 mmol/l u pacientů s pneumonií.

Pro základní posouzení septického pacienta s výhodou používáme klasický skórovací systém SOFA (sequential organ failure assessment score). Skóre je založeno na hodnocení šesti systémů (respirační, kardiovaskulární, jaterní, koagulační, renální a neurologický). Podstatou tohoto skórovacího systému je stanovit závažnost zánětlivé odpovědi na infekční onemocnění. Není však specifické pro POP. Pugin et al zavedl do klinické praxe tzv. Klinické skóre plicní infekce (CPIS) [79]. Jeho cílem je usnadnit diagnostiku a management u ventilátorové pneumonie. Tento skórovací systém je přijímán i u POP. CPIS kombinuje klinické (teplota, počet leukocytů, objem a purulence tracheální sekrece), radiografické (infiltráty, fyziologické – PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) a mikrobiologické (odběr tracheálního aspirátu a jeho semikvantitativní zhodnocení) údaje do číselného výsledku. Skóre nabývá hodnot 0-12 bodů. Pokud CPIS přesáhne 6 bodů, existuje dobrá korelace s přítomností pneumonie, diagnostikované pomocí odběru BAL. Viz tabulka 3.

Klinické skóre plicní infekce	0	1	2
Expektorace	Vzácná	Hojná	Hojná a hnisavá
Tělesná teplota °C	≥ 36,5 a ≤ 38,4	≥38,5 a ≤ 38,9	≥ 39 a ≤ 35
Index PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> mm Hg	≥240 nebo ARDS	-	≤ 240 a bez přítomnosti ARDS
Přítomnost infiltrátu na RTG	Není	Lokalizovaný	Difusní
Leukocytóza počet/ mm <sup>3</sup>	≥ 4000 a ≤ 11000	≤ 4000 nebo ≥ 11000	≤ 4000 nebo ≥ 11000 a ≥ 500 nezralých forem
Mikrobiologie	Negativní	-	Pozitivní

ARDS – Syndrom akutní dechové tísně

Tabulka 3.CPIS skóre

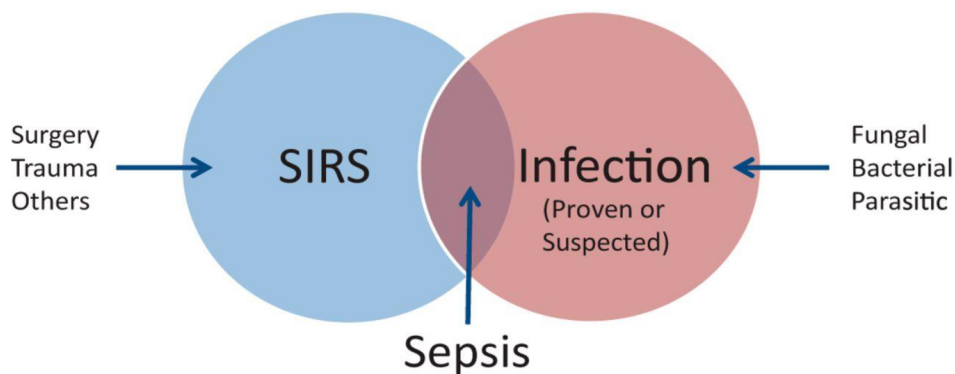
## 10. Patofyziologie

Plicní parenchym je mikroaspirací kontinuálně vystaven antigennímu materiálu a mikrobům z horních dýchacích cest. Přes dlouholeté tvrzení, že DCD jsou sterilní, je dnes známo, že i u zdravých lidí obsahují některé bakteriální a virové druhy. Jsou to převážně anaerobní organismy a mikroaerofilní streptokoky, které vytvářejí s makroorganismem mikrobiom (*Prevotella* spp, *Veillonella* spp a *Streptococcus* spp) [81]. Plicní imunitní

system hraje důležitou roli v udržení mikrobiomu na nízké úrovni a bez konvenčních patogenů. U pacientů s plicním karcinomem se osídlení dýchacích cest zásadně mění. Výrazně přibývá patogenních bakterií. Mění se podmínky a vztahy mezi mikroorganizmem a hostitelem. Imunitní systém je aktivován jednak protinádorově (onkologické onemocnění) tak stran změněných antigenních stimulů na površích kolonizujících mikroorganizmů. Obecně bronchopneumonie vzniká při poruše obranyschopnosti hostitele, expozici zvláště virulentnímu mikroorganismu v dostatečném inokulu [51]. Je nasnadě, že mikroaspirace je běžným mechanismem, kterým se patogeny dostávají do plic. Další branou infekce je pak makroaspirace z gastrointestinálního traktu (klasická aspirace) či přímé šíření z okolních tkání (fisurující tumor jícnu, prsu). U pacientů po operaci plic zvažujeme i kontaminaci operačního pole. Možné, ale velmi vzácné je i hematogenní šíření ze vzdáleného infekčního fokusu. Zdá se však, že většina POP vzniká při změněných podmínkách v dýchacích cestách a plicním parenchymu aktivací již přítomných bakterií a jejich nekontrolovatelným množením. Přes sebeopatrnější operování, precizní předoperační přípravu i pooperační péči, je operace těžkým stresovým momentem pro celý organismus i pro samotný plicní parenchym. Řadou mechanismů podporuje vznik infekce. Mezi nejzávažnější řadíme kontaminaci DCD intubací, iritaci sliznic DCD endotracheální kanylou, ventilátorové barotrauma, perioperační krvácení, tkáňovou ischemii, mechanickou traumatizaci, nedostatečnou pooperační toaletu DCD a další.

Jak již bylo uvedeno, k nekontrolovanému množení mikroorganizmů a rozvoji POP dochází únikem ze složitých vazeb mezi hostitelem a jeho imunitním systémem s mikroby osidlujícími DCD a samotným etiologickým agens, způsobujícím POP. V dalších fázích rozvoje POP má zásadní význam destrukce patogenu alveolárním makrofágem. Kromě destrukce patogenu produkují makrofágy celou řadu cytokininů, jež vedou kolonizaci a přivedení fagocytů do alveolárního prostoru, zvýšené permeability kapilár a usnadnění příchodu bílých krvinek, proteinů akutní fáze, ale i tekutiny do intersticiálního prostoru. Přísun neutrofilů, lymfocytů a protilátek pomůže makrofágům při ničení patogenů. Rozvíjí se lokální odpověď organismu na antigenní podnět – místní zánětlivé odpovědi (LIRS). Produkce biologicky aktivních cytokinů a chymosinů aktivovanými buňkami nepůsobí pouze lokálně, dostává se do krevního oběhu a podnítlí rozvoj systémové zánětlivé reakce (SIRS). Systémová reakce aktivuje zejména produkci bílých krvinek v kostní dřeni, zvyšuje srdeční výdej a redistribuuje tělesnou tekutinu. Oba systémy jsou na sobě závislé a přecházejí jeden v druhý a vysvětlují většinu klinických příznaků pacienta. Mohou být pokládány za fyziologickou odpověď organismu na antigenní stimul. Je-li tento stimul nadhraniční dochází k deregulované odpovědi organismu s rizikem poškození tkáně a dysfunkcí orgánů. Klinicky pak bývá doprovázena závažnou POP se sepsí se všemi jejími

komplikacemi. Většina pacientů dnes neumírá na samotnou POP, ale na komplikace spojené s deregulovanou SIRS. Viz obrázek č.2.



Obrázek 2. Role infekce v rozvoji SIRS volně dle Dunneho 2015

## 11. Klinický obraz

POP je ve svém klasickém pojetí bakteriální infekce, postihující jeden lalok, s typickým klinickým projevem. Charakteristický je zvláště rychlý nástup a vývoj. Objevuje se nejčastěji v prvním týdnu po operaci. U preoperačně kolonizovaných pacientů od 3. pooperačního dne, u nekolonizovaných od 5.-6. pooperačního dne [82].

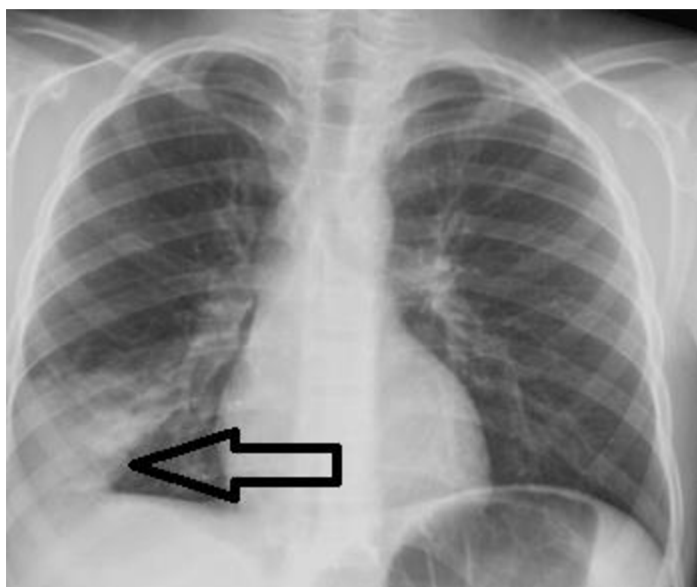
Nejčastějším symptomem bronchopneumonie je zpočátku dráždivý kašel, který může být záhy doprovázen hnisavou expektorací. U pacientů po operaci je důležitá zejména změna charakteru a kvantity kašle. K typickému průběhu POP samozřejmě patří febrilie, schvácenost, třesavky. Při závažnějším průběhu se přidává dušnost, tachykardie, celková alterace, poruchy vědomí, hypotenze, anurie, respirační a oběhové selhání. Rozvíjí se septický šok. Bolesti nebývají, jsou-li, pak velmi těžko odlišitelné od pooperačního stavu. Poslechově při POP nalézáme známky plicní konsolidace (trubicové dýchání z chrupky), typický je zkrácený poklep a zesílený fermitus pectoralis. Postihne-li zánět pohrudnici bývá přítomno povrchové dýchání a třecí šelest. Pokleповým zkrácením a oslabeným dýcháním se manifestuje parapneumonický výpotek. Jindy je však fyzikální nález POP chudý a může být přehlédnut či zaměněn za pooperační stav.



## 12. Paraklinická vyšetření

### 12.1. Zobrazovací metody

Zadopřední a bočná projekce hrudníku je základním vyšetřením při podezření na POP. Manifestuje se nehomogenním zastíněním charakteru lokálních více či méně rozsáhlých oblastí, které značí infiltrovanou tkáň. Pomáhá nám určit přítomnost, lokalizaci a rozsah infiltrací, jakož i odpověď na léčbu. Viz obr 3.



Obrázek 3.R TG snímek pneumonie

RTG hrudníku má však u pacientů po resekcích plic své zásadní limitace. V diferenciální diagnostice nedokáže spolehlivě rozlišit výpotek od konsolidace. V identifikaci komplikací POP, jako jsou pleurální výpotky či kavítace, je klasický snímek hrudníku zcela nespolehlivý. Výsledek zkresluje častý pooperační výpotek, dehydratace, neutropenie, emfyzém nebo fibróza plic. Pokud klinické vyšetření nepodporuje diagnózu POP u pacienta s abnormálním rentgenovým snímkem hrudníku, je třeba vzít v úvahu další příčiny radiografických infiltrací, jako je výpotek, krvácení, plicní edém, plicní embolie, hilové adenopatie ev. neinfekční inflamaci, a především pooperační změny.

Negativní nález na skiagramu nemůže vyloučit diagnózu POP, zejména v iničiálním stadiu onemocnění, kdy plicní konsolidace nemusí být plně vyjádřena. Jedna populační kohortní studie s podezřením na CAP zjistila, že u 7 % pacientů s negativním počátečním rentgenovým snímkem se na opakovaném rentgenovém snímku hrudníku

vyvinuly změny v souladu s CAP [83]. U hospitalizovaných pacientů s vysokým klinickým podezřením na zápal plic a negativním rentgenovým snímkem hrudníku, je podle konsenzuálních pokynů IDSA / ATS z roku 2007 považováno za rozumné zahájit empirickou předpokládanou antibiotickou léčbu a rentgenový snímek hrudníku opakovat za 24 až 48 hodin, alternativně lze u těchto pacientů provést CT hrudníku [84]. Skiagram může být nedostatečný také při progresivní formě POP. V těchto indikacích doplňujeme CT hrudníku. CT vyšetření preferujeme i u pacientů s předchozí diagnózou pneumonie při zhoršení klinického stavu k verifikaci dosavadní léčby. Ukazuje se, že i ultrasonografie plic může být užitečná při diagnostice pneumonie, není však rutinně využívána. Její význam roste u nestabilních pacientů na intenzivních lůžkách, u kterých není možné zhotovit kvalitní snímek. Tři velké metaanalýzy hodnotily citlivost plicního ultrazvuku k detekci bronchopneumonie, senzitivita se udávala okolo 80 až 90 % a specificita přibližně 70 až 90 % [85,86]. V rukou zkušeného experta se jedná o velice citlivý nástroj k odhalení POP.

Samotné abnormality na RTG hrudníku nejsou dostatečné k diagnostice POP. Nálezy jsou nespecifické. V observační studii prováděné na souboru 24 pacientů, kteří byli léčeni na JIP pro POP s nutností UPV pro klinický a radiografický nálezh, se post mortem potvrdila POP pouze u 43 % pacientů [87].

## 12.2. Mikrobiologické vyšetření

Důležitým vodítkem k diagnostice i k vedení adekvátní léčby je mikrobiologické vyšetření. Jedná se o odběr biologického materiálu a jeho mikrobiologické vyhodnocení. Zlatým standardem zůstává vyšetření sputa. Mělo by být provedeno u každého pacienta s podezřením na HAP, VAP, a tedy i POP. Na rozdíl od pozitivní hemokultury, sekretu z HCD či pleurální tekutiny, které definitivně identifikují patogen, mikroorganismus vyrůstající ze sputa však není definitivním důkazem, že je etiologickým činitelem pneumonie. Při odběru sputa může docházet ke kontaminaci vzorku bakteriemi z oropharyngu, který je běžně osídlen více než 400 bakteriálními druhy. Dalším možným úskalím je kolonizace DCD.

Proto je nutný racionální přístup k odběru vzorků a uvážlivá interpretace výsledků [88]. Sputum může být odebráno pouze u pacientů se zřetelnou expektorací. Až 40 % pacientů s bronchopneumonií není schopno vykašlat sputum z horních cest dýchacích, a to ani za optimálních podmínek [89]. Sputum by se mělo získat před zahájením antibiotické léčby, po vypláchnutí úst, nejlépe po 90minutovém lačnění. Sputum je nutné ihned po

odběru přenést do kultivačního média a transportovat do mikrobiologické laboratoře. Prvním a nejdůležitějším krokem v mikrobiologické laboratoři je vyhodnocení pomocí Grammova barvení.

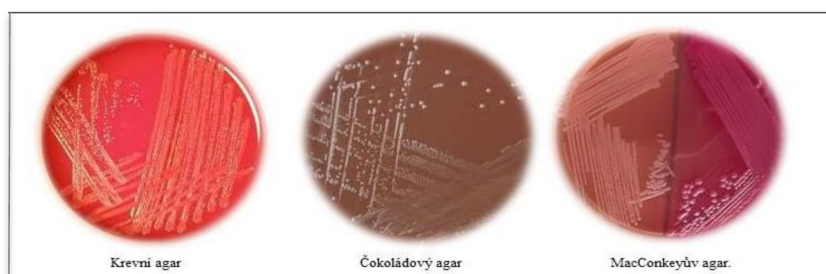
Na jeho základě posuzujeme:

- A) vhodnost vzorku sputa pro další zpracování a jeho interpretaci
- B) na základě morfologie bakterií provádíme jejich identifikaci

Pokud je vzorek odmítnut ke kultivaci, měl by být informován klinický lékař a měl by být vyžadován opakovaný vzorek. Identifikace mikrobů dle Grammova barvení přináší nejpřesnější výsledky u typických pneumonií. U atypických pneumonií (*Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae* a další) nejčastěji pozorujeme mukoidní sputum s bohatými polymorfonukleáry (PMN) s málo nebo žádnými organismy v Grammově barvení. Proto je v těchto případech využíváno speciálních barvení dle Ziehl-Neelsena. K průkazu mykobakterií je nutná kultivace. Viry a legionely jsou obvykle diagnostikovány pomocí imunofluorescenčních metod.

Ke kultivaci, izolaci a identifikaci respiračních patogenů rutinně používáme nejčastěji živné půdy na bázi krevního, čokoládového a MacConkeyho agarů.

Viz obr.č.4



Obrázek 4. Živné půdy

U závažných stavů, u nichž nelze vzorky dýchacích cest získat expektorací nebo u nichž byly tyto vzorky nedignostické, se získávají cílené vzorky z DCD pomocí kartáčkové cytologie, bronchoalveolární laváže, vzácně pak transparietální punkcí plic tenkou jehlou. U pacientů po operaci plic jsou vzorky získány ze sekretu z hrudních drénů ev. se odebírají perioperační vzorky (absces, empyém hrudníku).

Bronchoskopie je nejužitečnější pro diagnostiku infekce způsobené *Mycobacterium*

tuberculosis, u *Pneumocystis jirovecii* nebo jiných plísňových či virových patogenů nebo pro stanovení neinfekční patologie např. malignity.

Při vzestupu teplot typicky při bakteriemii se odebírá vzorek krve ke kultivaci, nejlépe dva až třikrát po sobě.

Pomocí sérologie jsou prokazovány protilátky proti virům a dále proti chlamydiím, mykoplazmatům a legionelám. Posuzování přítomnosti protilátek proti patogenům bývá složité a většinou je nutné je opakovat a sledovat dynamiku jejich hladin. Proto se přesná a rychlá diagnostika většiny virů či špatně kultivovatelných patogenů, např. mykobakterií, *Pneumocystis jirovecii*, stále častěji opírá o molekulárně genetické metody – polymerázovou řetězovou reakci (PCR). V USA jsou již schváleny PCR testy pro detekci *Chlamydia pneumoniae* a *Mycoplasma pneumoniae* a také dalších 16 virů postihující dýchací cesty. Tyto testy přináší výsledky do dvou hodin, jsou vysoce citlivé a specifické [90].

V roce 2005 skupina pod vedením Eardena publikovala prospektivní studii, jež hodnotila přínos tradičních mikrobiologických testů u 262 hospitalizovaných pacientů s CAP [91]. Expektorační sputum bylo barveno dle Gramma. Odebrané vzorky krve byly kultivovány a také sérologicky testovány. Studie hodnotila senzitivitu a specificitu močového antigenu pro *Legionellu* a pneumokoka a srovnávala je se vzorky získanými pomocí bronchoskopie.

- Patogen byl identifikován u 158 (60 %) pacientů, ve shodě s ostatní literaturou byl nejčastěji zastoupen *Streptococcus pneumoniae* (97 ze 158 pacientů - 61 %) z identifikovaných patogenů
- Adekvátní vzorky sputa byly získány pouze u 44 pacientů (17 %)
- Grammovo barvení bylo diagnostické a potvrzeno pozitivní kultivací sputa u 36 ze 44 pacientů (82 %)
- Test na pneumokokové antigeny v moči byl pozitivní u 52 z 97 (54 %) pacientů s pneumokokovou pneumonií
- Krevní kultury byly pozitivní u 40 z 254 (16 %) pacientů

- Bronchoskopie poskytla aditivní diagnostickou hodnotu u 18 z 37 pacientů (49 %), kteří nevykašlali sputum a u 14 z 27 pacientů (52 %), u nichž selhala léčba do 72 hodin po přijetí

Johanson a jeho kolektiv pak ke konvenčním mikrobiologickým testům přidal vyšetření pomocí PCR pro respirační viry a atypické látky [92]. Patogen identifikoval v 78 % případů a v 89 % u pacientů s úplným odběrem vzorků. *S. pneumoniae* byl nejčastějším patogenem (38 %) a PCR deklarovala nejvyšší výtěžek pro jeho detekci. Respirační viry našel ve 29 % případů a mnoho z nich mělo bakteriální superinfekci.

### 12.3. Laboratorní vyšetření

U pacientů s POP bývá v laboratoři leukocytóza nad 12 tis.  $10^9/10^9/l$ , výskyt více jak 15 % nesegmentovaných leukocytů, vyšší sedimentace, vzestup CRP a prokalcitoninu. Laktátová acidóza, trombocytopenie, abnormality jaterních testů nebo renálních parametrů obvykle doprovázejí fulminantní průběh POP. Zvláště při těžším onemocnění je vhodné sledovat pH krve, hodnoty krevních plynů, ale i nátreinii, ureu, glykemii, albumin a jiné.

Zvláštní úlohu při infekci má prekurzor prokalcitoninu (PCT). PCT je produkován v C buňkách štítné žlázy. Užívá se pro rozlišení bakteriální infekce od jiných příčin pooperační horečky [93,94]. Je specifitější marker bakteriální infekce než CRP, přesto jeho hladiny kolísají i u pacientů s nebakteriální systémovou či lokální odpovědí organismu na určitou noxu. Toto kolísání PCT se podstatně liší podle různých typů operací i od aktuální reakce pacienta na operační zákrok [94]. Dále se prokázalo, že PCT je spolehlivým ukazatelem u běžných bronchopnemonií. U pacientů v septickém šoku či u nemocných na umělé plicní ventilaci je hodnota prokalcitoninu sporná a neměla by být používána k zahájení léčby ATB [95]. Naopak PTC bývá užitečný u pacientů s POP při rozhodování o ukončení antibiotické léčby [96].

Dalším z armamateria zánětlivých markerů je interleukin 6, jde o prozánětlivý cytokin produkováný T-lymfocyty a makrofágy při reakci organismu na poškození. Zásadní výhodou interleukinu 6 je jeho rychlý vzestup v iničiálních stadiích SIRS. Hladiny IL-6 dosahují maxima po 6–10 hodinách, předchází tak vzestupu CRP i PCT. Využívá se tedy zejména u fulminativně probíhajících stavů s délkou trvání nepřesuhujících několika hodin.

Jiné biomarkery, jako je C-reaktivní protein a sTREM-1 (spouštěcí receptor exprimovaný na meyloidních buňkách-1) byly původně považovány za slibné pro zlepšení diagnostických strategií pro závažně POP. Následující studie však uvádí, že i měření takových biomarkerů v sekretu z DCD získaných při BAL má minimální diagnostickou hodnotu [96].

V poslední době je zvláštní pozornost věnována hodnotám sérového Endocanu a Albuminu. Endocan (ESM-1) je proteoglykan produkovan buňkami plicního endotelu. Jeho produkce a sekrece do krve stoupá při aktivaci systémové stresové reakce (SIRS), zejména pak při sepsi [97,98]. Albumin je protein akutní fáze, bylo prokázáno, že jeho snížená hodnota koreluje se špatnou nutricí a vyšší morbiditou [99]. Zdá se, že postoperační snížení hladiny albuminu koreluje s vyšší incidencí POP [100].

Přes slibné výsledky ke klinickému využití ESM-1 i albuminu bude potřeba další vědecké testování.

### 13. Diagnostika a její úskalí

Podezření na pooperační pneumonii musí vzbudit klinické příznaky infekce (např. horečka, purulentní sputum, zhoršení oxygenace) a nový radiografický infiltrát, v laboratoři pak leukocytóza nebo leukopenie. Zatímco výše popsané klinické rysy podporují diagnózu POP, nebylo zjištěno, že by jednotlivé příznaky byly vysoce citlivé nebo specifické pro diagnózu [101]. Například přítomnost nového nebo zvětšujícího se plicního infiltrátu na rentgenovém snímku plus alespoň dva ze tří klinických příznaků (horečka > 38 ° C, leukocytóza nebo leukopenie a purulentní sekrece) má 69 % senzitivitu a 75 % specifitu pro skupinu pacientů s VAP [102]. Stejně i kultivace mikrobů z plicních sekretů (sputum, endotracheální aspirát, bronchoalveolární lavážní sekret) je náchylná k falešně pozitivním i falešně negativním výsledkům. Ve srovnání s histologií měly endotracheální aspirací získané kultury senzitivitu 81 %. Bronchoalveolární lavážní kultury měly senzitivitu 75 % a pozitivní prediktivní hodnotu 77 % u pacientů s VAP.

Obecně je diagnostika POP v iniciálních fázích nejistá a kontroverzní. Příliš těsná diagnostická kritéria mohou vést k podcenění POP, neadekvátní terapii a horší prognóze. Naopak diagnóza založená pouze na klinických kritériích může vést k naddiagnostikování a nevhodné toxické léčbě antibiotiky a ke vzniku rezistentních mikroorganismů. Singh v prospektivní kohortové studii hodnotil 129 pacientů léčených na JIP pro POP. Post mortem bylo diagnostikováno pouze 30 % pneumonií, v 29 % případů šlo o plicní edém, v 15 % o akutní poškození plic a v 13 % o atelaktázu [103].

## 14. Diferenciální diagnostika

Diagnóza pooperační pneumonie může být obtížná, protože existuje mnoho dalších pooperačních příčin horečky a / nebo plicních infiltrátů, jako je pooperační reakce organismu na operaci plic, atelaktáza plicního parenchymu, plicní edém, plicní embolie, akutní poškození plic a jiné. Vyloučit bývá nutné i primárně neinfekční stavy, charakterizované negativním mikrobiologickým nálezem. Chemické poškození plíce nalézáme u aspirační pneumonitidy. Další neinfekční jednotkou napodobující pneumonii je léková a radiační pneumonitida. U těchto stavů je důležitá pečlivá anamnéza (užívání zejména antineoplastických látek (např. cyklofosfamidu, methotrexátu), předchozí aktinoterapie).

Plicní kontuze je způsobena častěji traumatem, u náchylných pacientů se však může vyvinout i při nešetrné operaci plic. I tato klinická jednotka je někdy velmi špatně odlišitelná od POP. Protože klinické a radiografické projevy jsou podobné a často se po traumatu zpozdují. Opět nám pomůže absence mikroorganismů v sekretu z DCD.

Plicní krvácení i POP mohou způsobit hemoptýzu. U POP bývá krev smíchaná s hnisavým sekretem. Krevní koagulum ev. čerstvou krev nacházíme u plicního krvácení. Diagnózu však získáme až při bronchoskopickém ověření zdroje krvácení.

Plicní embolie zvláště komplikována plicním infarktem je často velmi špatně odlišitelná od POP. Nápomocný může být rozbor rizikových faktorů pro tromboembolickou nemoc, náhlý začátek a zejména pak výsledek CT angiografie. D-dimery jsou v pooperačním období směrodatné pouze v diferenciální diagnostice (jsou-li negativní, vylučují tromboembolickou nemoc). Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) bývá diagnosticky obtížně odlišitelný od POP. V počátečních fázích získáváme opakovaně negativní výsledky mikroskopické analýzy a kultivace sekretů z DCD. Na CT skenu se ukazují opacity mléčného skla a zvýšená viditelnost interlobulárních prostor. Nápomocný může být i rozbor rizikových faktorů pro ARDS (přetížení tekutinami, poškození endotelu, hyperinflace, poškození lymfatických cest) [104]. ARDS se často vyvíjí v kombinaci s jinými komplikacemi po resekci plic (empým či bronchopleurální píštěl (BPF)) [105].

## 15. Léčba POP

Nejúčinnější a zároveň kauzální, je léčba antibiotická, zpočátku empirická, později cílená. **Ostatní terapie je podpůrná.** Zásady léčby POP se neliší od zásad terapie pneumonie získané v nemocnici (HAP) a ventilátorové pneumonie (VAP).

### 15.1. Doporučení ATB léčby

Empirickou (necílenou) antibiotickou terapii je doporučeno zahájit při klinickém podezření na POP do hodiny od prvních příznaků. Zpožděné podání či užívání antibiotik se sníženou aktivitou na vyvolávající agens může být dalším faktorem zvyšujícím morbiditu i mortalitu. Zvláště rizikovou skupinou jsou pacienti s těžkým průběhem se známkami septického šoku [106,107]. U kardiopulmonálně stabilního, nealterovaného pacienta s nejistou diagnózou je bezpečné a prospěšné pacienta pečlivě observovat a vyčkat výsledků kultivace před zahájením antibiotické léčby [108,109].

Nepřesná diagnostika POP může vést k nadužívání antibiotik a s ním spojenému riziku vzniku toxicity antibiotik, dysmikrobie, superinfekce a vzniku bakteriální rezistence. Na druhou stranu i počáteční neúčinná antimikrobiální léčba může vést k vyšší mortalitě a morbiditě. Proto si pokyny pro HAP i VAP ATS z roku 2016 kladou za jeden ze základních cílů, a to aby  $\geq 95\%$  pacientů s POP dostalo účinnou empirickou antibiotickou léčbu [110]. Vznikly tak antibiotické režimy s vyšším spektrem účinnosti, silnějším dávkováním a logicky i vyšším rizikem vzniku nežádoucích účinků (infekcí způsobených *Clostridium difficile*, antimikrobiální rezistence a jiných) [111].

Racionální je kombinace časné, agresivní empirické terapie s agresivní deescalací po určení citlivostí vyvolávajícího mikroorganismu. Na míru šitá antibiotická terapie nebyla spojena se zvýšenou úmrtností [112,113], delší dobou hospitalizace na jednotce intenzivní péče [113] či vznikem rekurentní pneumonie [113].

Před zahájením empirické léčby se vždy odebírají vzorky ke zjištění infekčního agens a jeho citlivosti na antibiotika.

U pacientů užívajících antibiotika v nedávné době, by z důvodu možné rezistence na danou třídu, měla být podávána antibiotika jiné skupiny či alespoň generace. Z důvodu vzniku rezistence je nutno dodržet doporučené dávkování a časový harmonogram podávání ATB.

Pomalý vzestup a kolísání hladin antibiotik může vést k rozvoji bakteriální rezistence. Antibiotika jsou v krvi vázány na bílkoviny. Pokud chceme dosáhnout efektivní koncentrace



ve tkáních musíme kalkulovat s hodnotou koncentrace plazmatických bílkovin. V chirurgii se často setkáváme s hypoproteinemií, jež často doprovází protražený septický stav. Dávkování antibiotik je nutné upravit při renální insuficienci a u pacientů s jaterním selháním. U kriticky nemocných pacientů s infekcí způsobenou gramnegativními bakteriemi či u infekcí, jejichž inhibiční koncentrace jsou zvýšené, ale citlivé, se doporučuje zvolit prodloužený režim podávání ATB – viz tabulka č. 4.

	Clearance kreatininu	Dávkování	Interval podání	Čas infuze
<b>Piperacilin-tazobaktam</b>	>20 ml/min	3.4–4.5 g	co 8 hod.	4 hod.
	≤20 ml/min. nebo intermitentní HD	3.4–4.5 g	co 12 hod.	4 hod.
<b>Cefepim</b>	≥50 ml/min	2 g	co 8 hod.	3–4 hod
	30–49 ml/min	2 g	co 12 hod.	3–4 hod
	15–29 ml/min	1 g	co 12 hod.	3–4 hod
	<15 ml/min. nebo intermitentní HD	1 g	co 24 hod.	3–4 hod
<b>Imipenem</b>	>70 ml/min	500 mg - 1 g	co 6 hod.	3 hod.
	41–70 ml/min	500–750 mg	co 8 hod.	3 hod.
	21–40 ml/min	250–500 mg	co 6 hod.	3 hod.
	6–20 ml/min. nebo intermitentní HD	250–500 mg	co 12 hod.	3 hod.
<b>Meropenem</b>	≥50 ml/min	1–2 g	co 8 hod.	3 hod.
	25–49 ml/min	1–2 g	co 12 hod.	3 hod.
	10–24 ml/min	500 mg - 1 g	co 12 hod.	3 hod.
	<10 ml/min. nebo intermitentní HD	500 mg - 1 g	co 24 hod.	3 hod.

Tabulka 4. Prodloužení infuzní terapie beta laktamů včetně úpravy dle clearance kreatininu

Beta-laktamová antibiotika zabraňují tvorbě trojrozměrné struktury buněčné stěny bakterií, dochází k lýze buněčné stěny a ke smrti mikroorganismů. Účinek je časově závislý, vysoké koncentrace vykazují stejný účinek jako ty, které jsou těsně nad hodnotou minimální inhibiční koncentrace (MIC). Prodloužené infuze beta laktamů tak dosahují cílů farmakodynamické účinnosti efektivněji než krátké infuze. Prodloužená infuze může být podána buď kontinuálně (po celý dávkovací interval), nebo prodlouženou infuzí (po dobu tři až čtyř hodin).

V metaanalýze 22 randomizovaných studií srovnávacích prodloužené a rychlé infuze antipseudomonálních beta-laktamů u pacientů se sepsí, měly prodloužené infuze o 30 % nižší úmrtnost (poměr rizika [RR] 0,70, 95 % CI 0,56- 0,87) [114].

Klinickou odpověď na zvolené ATB schéma hodnotíme u každého pacienta

individuálně. Zlepšení pacienti, kteří nemají identifikovaný patogen během 48 až 72 hodin, profitují z vysazení empirické antibiotické léčby proti *Staphylococcus aureus* a proti multirezistentním gramnegativním bacilům, viz níže. Naopak u pacientů, kteří se klinicky nezlepší ani po 72 hodinách od zahájení empiricky podaných antibiotik, bychom měli:

a) znovu odebrat vzorky na mikrobiologické vyšetření a hledat i méně obvyklé patogeny způsobující POP (mykobakterie, viry, mykotické infekce)

b) pátrat po jiném zánětlivém ložisku

c) vyloučit sekundární komplikace POP (absces v ráně, absces plic, empyém)

d) empirický režim rozšířit tak, aby zahrnoval další rezistentní organismy

Díky těmto rozšířeným režimům by však v praxi k bodu d) nemělo docházet. Sedmidenní antibiotický cyklus bývá efektivní u naprosté většiny pacientů s POP a může snížit výskyt rezistentních organismů [115]. Individualizovanou dobu léčby vyžadují pacienti se závažným průběhem onemocnění, komplikacemi ve smyslu empyému či abscesu, ale i vzácnou metastatickou infekcí, či imunokompromitovaní pacienti s pomalou odpovědí na léčbu. U těchto velice závažných a vzácných stavů postupujeme přísně individuálně a antibiotická léčba obvykle přesahuje sedmidenní cyklus.

Přestože neexistuje evidence based (EBM) přístup k použití prokalcitoninu, jeho nízká sérová hladina ( $<0,25$  ng / ml) nebo klesající tendence (pokles o  $\geq 80$  procent od vrcholu) spolu s klinickým zlepšením pacienta poskytuje dostatečnou podporu, že lze antibiotika bezpečně vysadit [116].

Perorální podání ATB je možné u pacientů ve stabilním stavu, s klinickým zlepšením a s funkčním gastrointestinálním traktem. Iniciální intravenózní (i.v.) dávka dle novějších guidelines již není podmínkou.

## 15.2. Volba antibiotického režimu podle doporučení ATS z roku 2016

Konkrétní antibiotický režim podle doporučení ATS z roku 2016 volíme:

### A) Podle klinického průběhu POP, rozsahu a dynamice postižení na RTG.

Vysoce riziková jsou pacienti s těžkým průběhem POP v době diagnózy (např. vysoké APACHE skóre, šok, kóma, respirační selhání, ARDS), kteří mají závažné komorbidity, a u kterých prokazujeme přítomnost bakteriémie. Dále jde o pacienty s rychle progredujícími infiltráty s postižením více laloků, či kavitací na RTG snímku [117-120].

### B) Podle přítomnosti rizikových faktorů pro vznik infekce vyvolané multiresistentními bakteriemi (MRB).

Americká skupina pro HAP a VAP vypracovala doporučení, ve kterém stratifikuje míru rizika vzniku POP způsobené MRB, *Pseudomonas aeruginosa* a MRSA – viz tabulka č.5. Rizikovým faktorem pro vznik a závažnost MRB infekce u pacientů s HAP je: septický šok, i.v. aplikace antibiotik  $\geq 90$  dní, organické postižení plic (bronchiektázie, cystická fibróza).

<b>Rizikové faktory pro infekci vyvolanou MRB u pacientů s HAP či VAP</b>
<b>Rizikové faktory pro MRB</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• i.v. aplikace antibiotik <math>\geq 90</math> dní</li><li>• septický šok</li><li>• ARDS</li><li>• <math>\geq 5</math> dní hospitalizace před výskytem VAP</li><li>• dialýza před nástupem VAP</li></ul>
<b>Rizikové faktory pro <i>Pseudomonas aeruginosa</i> a další rizikové G-bakterie</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• organické postižení plic (bronchiektázie, cystická fibróza)</li><li>• vzorek z dýchacích cest s převládajícími G – bacily</li><li>• kolonizace MRB (např. z perioperačního vzorku)</li></ul>
<b>Rizikové faktory pro MRSA</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• léčba v nemocničním zařízení, ve kterém jsou vzorky se <i>Staphylococcus aureus</i> rezistentní na methicilin ve <math>&gt; 20</math> %</li><li>• známá kolonizace MRSA (např. z perioperačního vzorku)</li></ul>

MRB – Multirezistentní bakterie, HAP – Pneumonie získané v nemocnici, VAP – Ventilátorová pneumonie, ARDS – Syndrom akutní dechové tísně, MRSA – methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*

Tabulka 5. Rizikové faktory pro infekci vyvolanou MRB u pacientů s HAP a VAP

### C) Na základě znalostí převládajících patogenů v konkrétním nemocničním zařízení

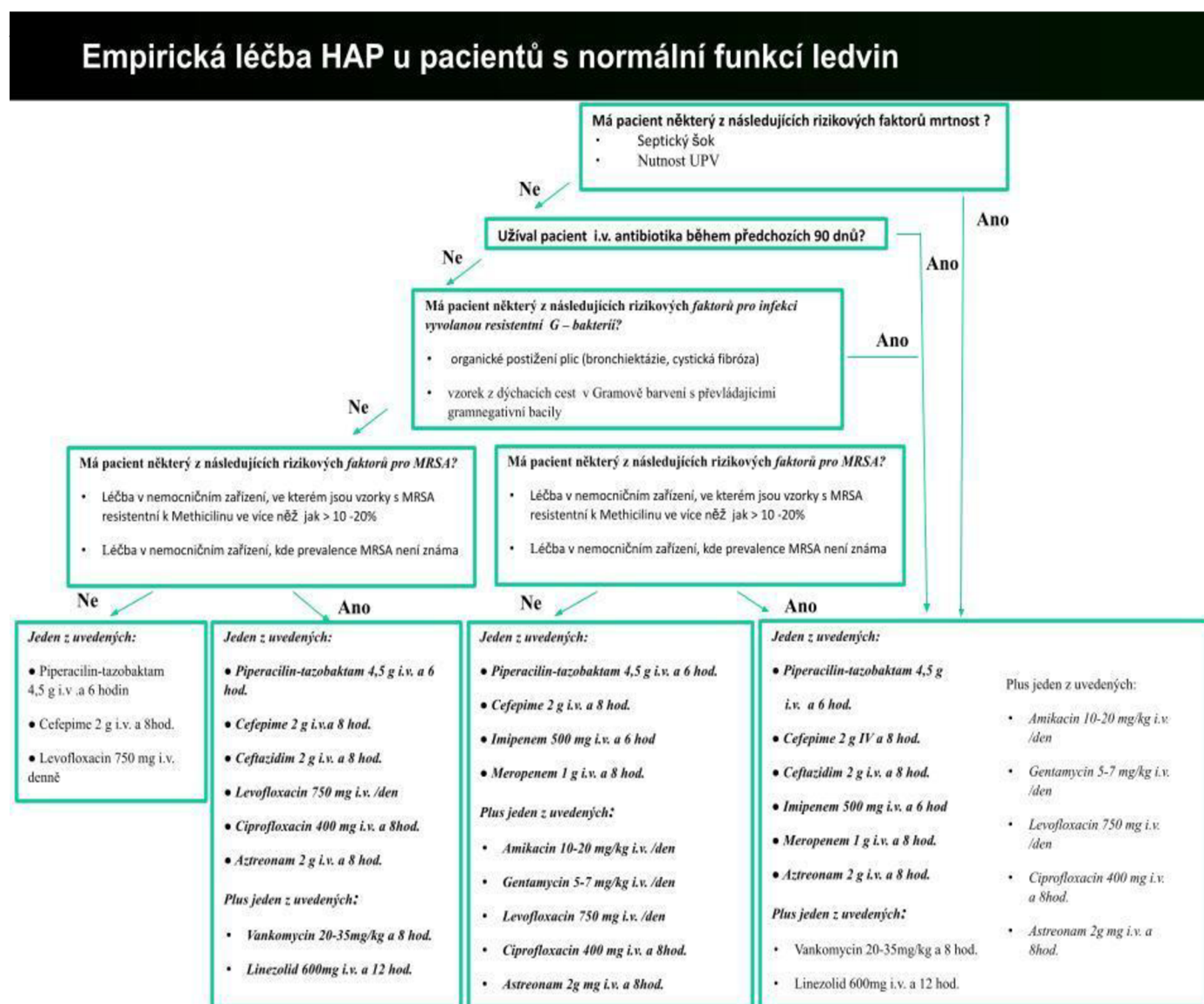
Jako riziková je hodnocena léčba v nemocničním zařízení, ve kterém jsou vzorky se *Staphylococcus aureus* rezistentní na methicilin ve více než 20 %, léčba v nemocničním zařízení, kde prevalence MRSA není známa, v nemocničním zařízení, ve kterém jsou vzorky s G – bakteriemi ve  $\geq 10\%$  multirezistentní, či prevalence MRB není známa.

### D) Podle předchozích mikrobiologických údajů jednotlivých pacientů

Jako riziková je hodnocena známá kolonizace dýchacích cest pacienta MRSA, MRB či vzorek z dýchacích cest s převládajícími gramnegativní bacily v Gramově barvení (např. z perioperačního vzorku).

## 15.3. Konkrétní antibiotické režimy podle doporučení ATS z roku 2016

Viz tabulka č.6



Tabulka 6. Empirická léčba HAP u pacientů s normální funkcí ledvin

## 16. Management léčby POP

Adekvátní léčbu je nutné zahájit včas. Před vlastní terapií je nutné upřesnit diagnostiku POP, odebrat mikrobiologické vzorky, zhodnotit závažnost POP a její dopad na klinický stav pacienta.

Zvláště u pacientů s těžkým průběhem a sepsí je prioritou zajištění včasné a dostatečné oxygenace a zavedení venózního přístupu k podávání tekutin a antibiotik [121,122,123]. Těžká refrakterní seps s respirační insuficiencí je totiž v konečném důsledku nejčastější příčina úmrtí nemocného na POP.

Současně se zajišťováním dostatečné oxygenace a žilních přístupů vyšetřujeme pacienta, odebíráme laboratorní a mikrobiologické vzorky, ordinujeme zobrazovací metody. Získáváme jednotlivé dílky algoritmu ke stanovení dalšího managementu léčby. Jejich syntéza nám pomáhá posoudit prognózu, správně řídit empirickou antibiotickou terapii. Později nám poskytuje výchozí hodnoty pro sledování terapeutické odpovědi pacienta na léčbu.

Posoudit míru závažnosti POP je velmi složité. Existuje celá řada skórovacích systémů, jež kombinují různé klinické, laboratorní a radiologické parametry. Na našem pracovišti závažnost POP hodnotíme modifikovanými guidelines IDSA/ATS 2007 [84].

Jako těžké POP s nutností přijetí na JIP jsou hodnoceny stavy na základě:

**A) Velkých kritérií** (stačí jeden znak): invazivní mechanická ventilace nebo septický šok s nutností vasopresorů.

**B) Malá kritéria** (tři a více znaků + POP): porucha vědomí, dechová frekvence > 30 dechů/min, hypoxémie <8,0 kPa, infiltrace ve více lalocích nebo oboustranně, hypotenze reagující na nálož tekutin, těžká metabolická dysbalance, leukopenie <4×10<sup>9</sup>/l nebo leukocytóza > 10×10<sup>9</sup>/l, teplota <36,0 C nebo nad 37,9 C, těžké komorbidity a věk > 65 let.

Do šesti hodin od klinického podezření na POP by měly být splněny všechny body tzv. iniciační terapie. Pacientovi by měla být zajištěna dostatečná oxygenace, zkorigována intravenózní hydratace i ev. porucha acidobazické rovnováhy. Samozřejmostí je nasazení antibiotické léčby a rozhodnutí o umístění pacienta na intenzivní lůžko.

Po celou dobu hospitalizace pečlivě monitorujeme pacientův klinický stav a jeho odpověď na léčbu.

## 16.1. Žilní přístup

Po hrudních operacích bývají v našem zařízení pacienti zajištěni jedním periferním venózním přístupem. Vysoce rizikový pacient po rozsáhlém hrudním výkonu (resekce Pancoastova tumoru, složité angioplastické resekce) mívá zajištěn centrální žilní přístup.

Při lehkém průběhu POP u nerizikového nemocného bude periferní venózní přístup dostatečný. U vážnějších stavů volíme, zejména pro počáteční resuscitaci, zavedení centrálního žilního katetru (CŽK). CŽK nám umožní použít rychlejší aplikaci intravenózních tekutin, léků (zejména vasopresorů) a krevních produktů. Můžeme jej využít k odběru krve. Lze použít k monitorování terapeutické odpovědi měřením centrálního venózního tlaku (CVP) a saturace centrálního venózního oxyhemoglobinu (ScvO<sub>2</sub>). Přes jasné výhody CŽK je nutné si uvědomit, že jde o invazivní postup zatížený rizikem vážných komplikací, viz tabulka č.7.

<b>Bezprostřední</b>
Krvácení
Arteriální punkce
Vzduchová embolie
Poranění duktus thoracicus (při kanylaci VSC, VJI I.sin <sup>9</sup> )
Malpozice katetru
PNO, Hemotorax
<b>Opožděné</b>
Infekce
Trombóza žíly, trombembolie
Malfunkce katetru
Migrace katetru
Perforace myokardu

<sup>9</sup>VSC – vena subclavia, VJI – Vena Jugularis interna

Tabulka 7. Komplikace katetrizace centrálního žilního systému

Indikace CŽK by měla být uvážena. Doporučuje se zavádění zkušeným lékařem (alespoň 20 centrálních kanylací/rok) nejlépe navigovaně pod UZ kontrolou. Zavádění CŽK nesmí oddálit podávání tekutin a antibiotik. Nutností je radiologické ověření polohy katetru před aplikací intravenózních léků. U pacientů po operaci plic s přítomností hrudní drenáže se z preventivních důvodů (vznik pneumotoraxu PNO) doporučuje kanylace žíly na operované a drénované straně hrudníku a krku. Pro minimální riziko vzniku PNO se na našem pracovišti většinou kanyluje vena jugularis interna, v akutních případech, kdy není možná UZ navigace se u obézního pacienta častěji zajišťuje vena subclavia. Femorální žíla je kanylována vzácně při emergentním přístupu u pacienta při kardiopulmonální resuscitaci (KPR). Výhody a nevýhody jednotlivých přístupů do centrálního žilního řečiště uvádí tabulka č.8.

Přístup	Výhody	Nevýhody
	Povrchová žíla, často viditelná	Není určený pro dlouhodobé užívání
	Kanylace při koagulopatii	Špatné vyhledávání u obézních nemocných
<b>Véna Jugularis Externa</b>	Minimální riziko vzniku PNO	Vysoké riziko malpozice
	Přístup za hlavou pacienta	
	Viditelná u starších pacientů	
	Rychlý venózní přístup	
	Minimální riziko vzniku PNO	Není určený pro dlouhodobé užívání
	Přístup za hlavou pacienta	Riziko kanylace a. carotis
	Nižší riziko krvácení v závislosti na zkušenostech lékaře	Pro pacienta méně komfortní
<b>Véna Jugularis interna</b>	Možnost přímé komprese	Obtížnější ošetrovatelská péče
	Nízká technická obtížnost zavedení	Poranění ductus thoracicus ( <i>při kanylaci VJI l.sin</i> )
	Dobře a snadno viditelná při UZ navigovaném zavedení	Špatné vyhledání u obézních nemocných
		Vyšší riziko komplikací při TS <sup>‡</sup>
		Při hypovolemii je žíla náchylná ke kolapsu
		Obtížný přístup v emergentních situacích při zajišťování UPV
	Snadná ošetrovatelská péče	Vyšší riziko PNO
<b>Véna subclavia</b>	Komfortnější pro pacienta	Vyšší riziko krvácení v závislosti na zkušenostech lékaře
	Přehlednost kanylace i u obézních pacientů	Špatně přístupná přímé kompresi
	Přístupná i při zajišťování UPV	Vyšší procento neúspěchu v závislosti na zkušenostech lékaře
		Vysoké riziko malpozice
		Riziko stenózy či obstrukce
	Rychlý přístup s vysokým % úspěšnosti zavedení	Riziko ileofemorální trombózy
	Vhodná ke kanylaci při KPR*	Hůře zajistitelná sterilita
<b>Véna Femoralis</b>	Vhodná ke kanylaci při zajišťování UPV	Horší mobilita pacienta
	Nevyžaduje Trendelenburgovu polohu	
	Nehrozí PNO	

<sup>‡</sup> TS – Tracheostomie \* KPR – Kardiopulmonální resuscitace

Tabulka 8. Výhody a nevýhody jednotlivých přístupů do centrálního žilního řečiště

U pacientů, u kterých se předpokládá i.v. podávání delší než týden resp. měsíc, můžeme zvážit zavedení periferních Mini-Midline resp. Midline katetrů. Nemocní před onkologickou léčbou mohou profitovat se zavedení implantované kanyly končící v centrálním řečišti (PICC). V akutní fázi při rozvoji POP jsou ale tento přístup spíše vzácností.

## 16.2. Oxygenace

Mezenchymální buňky mohou určitou dobu pracovat i v režimu anaerobního metabolismu. Většina specializovaných tkání (parenchymové, neuronální, myokardiální a jiné) jsou však životně závislé na dodávce kyslíku. Již několikaminutová asfyxie vede k jejich nevratnému poškození.

Adekvátnost oxygenace tkání lze hodnotit pomocí klinických kritérií a měření saturace kyslíkem. Hypoxický pacient působí neklidně, rozrušeně, později dochází ke zmatku, somnolenci a otupělosti, objevuje se cyanóza. Mění se srdeční rytmus. Při mírné a střední hypoxii se může objevit tachykardie. Při kritické hypoxii bývá naopak hluboká centrální bradykardie. Pulzní oxymetrie poskytuje přesný odhad arteriálního napětí kyslíku. Nicméně při centralizaci oběhu a poruše periferní perfuze může být pulzní oxymetrie nepřesná. Laboratorním ukazatelem stavu oxygenace je vyšetření acidobazické rovnováhy, nejlépe pomocí arteriální krve. Výskyt saturace pod 95 %, u jinak zdravého jedince, signalizuje rozvoj hypoxického stavu s nutností podání arteficiálního kyslíku (kyslíkové brýle, maska). Saturace pod 90 % znamená závažnou hypoxii, zejména má-li pacient již vysokou podporou arteficiálního kyslíku. V těchto případech je zásadní rozhodnutí o nutnosti podpory neinvazivní či invazivní plicní ventilací. Umělá plicní ventilace k podpoře zvýšené dechové práce a ochraně dýchacích cest. Jde o závažné rozhodnutí, které na jedné straně může zachránit nemocného, na straně druhé má celou řadu závažných konsekvencí (riziko vzniku ventilátorového barotraumaty, zhoršení toalety dýchacích cest, nutnost sedace atd.). Přesto by se s ní nemělo příliš otálet. Mohli bychom promarnit relativně kontrolovanou příležitost k zajištění dýchacích cest na hektickou, neplánovanou situaci („havárie“ dýchacích cest). V úvahu je nutno brát celou řadu ukazatelů, včetně respiračního stavu pacienta, vývoje základního onemocnění a jeho prognózu, věku a tíhy komorbidit pacienta. V neposlední řadě musíme brát v potaz přání nemocného týkající se resuscitace (např. „Do not intubation“).

V nejasných případech je postupováno podle algoritmu skládajícího se ze tří základních otázek viz níže. Kladná odpověď na kteroukoliv z nich indikuje intubaci.

- a) Je ohrožena průchodnost nebo ochrana dýchacích cest?
- b) Je přítomno selhání okysličování nebo ventilace?
- c) Předpokládá se potřeba intubace (tj. Jaký je očekávaný klinický průběh)?

U intubovaných pacientů, u kterých dochází k hypoxemickému respiračnímu selhání i přes agresivní umělou plicní ventilaci (UPV), může být zvažováno zavedení veno-veno-venózní extrakorporální membránové oxygenace (VV ECMO), je to velmi závažné rozhodnutí, které



není samozřejmé. K připojení k ECMO jsou v principu indikováni všichni pacienti s potenciálně reverzibilním respiračním selháním, jež nereagují na konvenční léčbu. Absolutní kontraindikací k zahájení ECMO podpory je preterminální primární onemocnění (malignita, neurologický deficit). Mezi relativní kontraindikace se řadí nekontrolovatelné krvácení a velmi špatná prognóza primárního stavu. Zavedení ECMO do sedmi dnů od intubace bývá u pacientů s respiračním selháním spojeno s nižší morbiditou a mortalitou. Krvácení je nejčastější komplikací ECMO (30 až 40 %). Ostatní komplikace (tromboembolie, infekce) jsou vzácné (<5 %). Manuál pro management ECMO se řídí pravidly a doporučeními organizace Extracorporeal Life Support Organisation (ELSO) [124].

### 16.3. Intravenózní terapie

U pacientů s těžkou formou POP a sepsí je typická intravaskulární hypovolemie, která v tomto případě bývá závažná a vyžaduje rychlou resuscitaci tekutinami. Dostatečnou perfusi tkáně je dosahováno agresivním podáním intravenózních tekutin (IVF). Doporučované jsou roztoky krystaloidů (balancované krystaloidy) podávané v dávce 30 ml / kg (skutečná tělesná hmotnost), v celkovém objemu 2000 ml až 3000 ml, jež jsou aplikovány do prvních tří hodin od stanovení diagnózy POP. Dříve doporučované vyšší objemy tekutin (3000- 5000ml) podle současných studií nesnižují mortalitu ani morbiditu [125]. Při pokračující hypotenzi, nedostatečné perfusi tkání, je nutné v intravenózní resuscitaci pokračovat i přes významnou retenci tekutin. Během intravenózní resuscitace se hodnotí hemodynamická odpověď, klinický stav pacienta a přítomnost nebo nepřítomnost plicního edému.

Dle recentních poznatků není přesvědčivý rozdíl mezi podáním roztoku albuminu a roztoků krystaloidů (např. fyziologický roztok, Ringer laktát) při léčbě sepse nebo septického šoku. Pro riziko poškození ledvinných funkcí se aplikace Hydroxyethylškrobu již nedoporučuje [126]. V praxi se obecně používají roztoky krystaloidů, protože chybí jasná výhoda použití albuminu, který je výrazně dražší.

## 16.4. Léčba metabolické acidózy

Stavy s hypoperfuzí tkání vedou k anaerobnímu metabolismu. Zvyšuje se koncentrace laktátu v plazmě. Překročení hladiny laktátu  $> 4$  mmol/l je považováno za laktátovou acidózu (a to i u pacientů bez systémové acidémie). Laktátová acidóza je nejčastější příčinou metabolické acidózy u POP.

Závažná acidémie ( $\text{pH} \leq 7,1$ ) může snížením kontraktility levé komory, generalizovanou vazodilatací tepen a snížením odezvy na katecholaminy, vést až k hemodynamické nestabilitě. Přesto léčba i těžké akutní metabolické acidózy zůstává kontroverzní!

Obvykle je léčba započata až u pacientů s těžkou acidózou ( $\text{pH} \leq 7,1$ ). Terapie je obvykle zahájena intravenózním podáním bikarbonátu. U pacientů s těžkým renálním selháním se doporučuje reagovat dříve ( $\text{pH} \leq 7,3$ ). U adekvátně ventilovaných pacientů s laktátovou acidózou a těžkou acidémií je nejčastěji podáván 1 až 2 ml / kg hydrogenuhličitanu sodného. Tato dávka se opakuje po 30 až 60 minutách, pokud je  $\text{pH}$  stále  $\leq 7,1$ . Cílem terapie hydrogenuhličitanu sodného je udržení  $\text{pH} \leq 7,1$ . Primárním cílem léčby je zvrácení hypoperfuze tkání (např. sepse).

## 16.5. Monitorace a odpověď na léčbu

Většina pacientů s POP reaguje na adekvátní léčbu během 6-24 hod. Jestliže dojde po počáteční terapii tekutinami ke zlepšení stavu pacienta (jsou splněny klinické, hemodynamické a laboratorní cíle), mělo by se zastavit nebo výrazně zpomalit podávání tekutin. Resuscitace tekutinami v iniciálních fázích sepse je naprosto krucální, nicméně v okamžiku, kdy cirkulace na tekutinovou nálož již nereaguje, je škodlivá. U pacientů s ARDS bylo prokázáno, že restriktivní podání tekutin zkracuje dobu umělé plicní ventilace a nutnost intenzivní péče. Další infuzní terapie pak podporuje vznik plicního edému, kardiálního i nekardiálního – syndromu akutní dechové tísně (ARDS).

Nutné bývá sledování vývoje krevního tlaku, srdeční a dechové frekvence, saturace, bilance tekutin, barvy kůže, tělní teploty a duševního stavu (kvalitativní i kvantitativní) nemocných. Běžným klinickým cílem je udržení  $\text{MAP} \geq 65$  mm Hg ( $\text{MAP} = [(2 \times \text{diastolický}) + \text{systolický}] / 3$ ), produkce moči  $\geq 0,5$  ml / kg za hodinu, CVT 8 až 12 mm Hg, saturace nad 90 %.

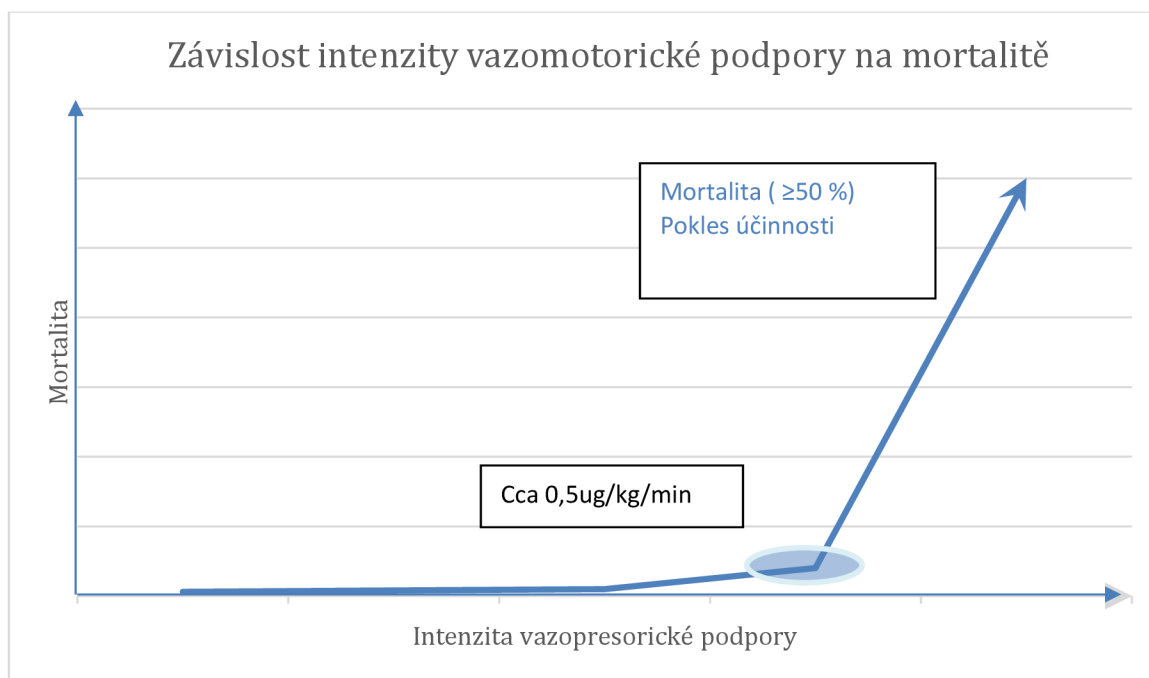
Důležitým indikátorem aktuálního stavu je měření sérového laktátu. Jeho hladina v séru

stoupá při hypoperfuzi tkání, při reperfuzi lze očekávat jeho pokles. Další odběry sérového laktátu po reperfuzi jsou pak neúčinné [127]. Výjimkou je stav, kdy po předchozím zlepšení (pokles sérového laktátu) dojde k jeho dalšímu vzestupu, což signalizuje neadekvátnost terapie. U pacientů v těžkém stavu se iniciálně doporučuje odběr laktátu co 6 hodin, dokud nedojde k jeho poklesu. Nově jsou k dispozici zařízení, která měří sérový laktát u lůžka nemocného [128].

Arteriální ASTRUP informuje o poruše výměny krevních plynů, mezi nejdůležitější proměnné patří parciální tlak kyslíku, závažnost a typ acidózy (klasickým příkladem je rozlišení mezi metabolickou acidózou a hyperchloremickou acidózou). Zhoršující se výměna plynů bývá vodítkem k rozpoznání plicního edému. Typicky při nadměrné resuscitaci tekutinami, srdečním selháním či progresí POP. Může však také pomoci detekovat další komplikace, včetně post instrumentálního pneumotoraxu, syndromu akutní dechové tísně nebo žilní tromboembolie. I arteriální ASTRUP u těžkých stavů je opakovaně odebírán např. co 6 hod. U chirurgických pacientů je hyperchloremie celkem vzácná, přesto se s ní u septických pacientů setkáváme. Pokud k ní dojde, je nutno reagovat přechodem na roztoky s nízkým obsahem chloridů (tj. pufrované).

Rutinní laboratoře je nezbytné odebírat opakovaně většinou co 24 hod. Nutná je i opakovaná kontrola mikrobiologických nálezů a hemokultur. Dle výsledku citlivostí se koriguje antibiotický režim. U pacientů, kteří nereagují na dosavadní adekvátní léčbu, je nutné kriticky zhodnotit její průběh a pátrat po jiných zdrojích infekce nebo jiných neočekávaných komplikacích (např. pneumotorax po zavedení CŽK).

Intravenózní vazopresory jsou indikovány u pacientů, kteří zůstávají hypotenzní i přes adekvátní resuscitaci tekutinami nebo u kterých se objeví kardiogenní plicní edém. Upřednostňuje se noradrenalin (NOAD) jako lék první volby. Doporučuje se jeho centrální aplikace, zejména při aplikaci vysokých dávek, protražovaném podávání či kombinaci vazopresorů. NOAD je lékem první volby při septickém, kardiogenním a hypovolemickém šoku. Jeho výše je i prognostickým ukazatelem, viz. graf č. 1.



Graf 1. Závislost intenzity vazomotorické podpory na mortalitě

Dávkování je individuální, podává se průměrně 0,1 mg na 10 kg tělesné hmotnosti v průběhu 1 až 2 hodin. Dospělým se podává zpočátku 0,5–1  $\mu\text{g}/\text{min}$ , rychlost podávání se upravuje podle výše krevního tlaku, udržovací dávka je 2–12  $\mu\text{g}/\text{min}$ . Pacientům s refrakterním šokem je možno podat až 30  $\mu\text{g}/\text{min}$ . Přípravek musí být zředěn. Obvyklá je koncentrace 4 mg ve 250 ml 5 % glukózy. U pacientů s refrakterním septickým šokem spojeným s nízkým srdečním výdejem je vhodné k noradrenalinu přidat ionotropní činidlo (dobutamin, dopamin, fenylefrin, vazopresin). Při kritických stavech těžké refrakterní sepse nereagující na terapii mohou být použity glukokortikoidy. Jejich účinnost se ale nikdy neprokázala.

Transfuze červených krvinek u kriticky nemocných pacientů se obvykle doporučuje při poklesu hladiny hemoglobinu  $\leq 80 \text{ g/l}$ .

Blokátory protonové pumpy, hepatoprotektiva, prokinetika, nootropika, psychofarmaka, ale i antiarytmika, kardiotonika či bronchodilatancia jsou nejčastěji používané podpůrné léky u pacientů s těžkou sepsí.

Další kapitolou je pak dostatečná nutriční podpora. Metabolické a nutriční změny mají u těchto nemocných zásadní dopad na základní životní funkce. Adekvátní metabolická a nutriční podpora zajišťuje dostatečný substrátový příjem s podporou anabolické reakce, přispívá k reparaci orgánů a podporuje i další kompenzační mechanismy včetně imunitních. Jedině intenzivní multioborová léčba dává takto kriticky nemocnému šanci vyléčit se.

Nad rámec publikace je i řešení syndromu akutní dechové tísně (např. terapie

intravenózními imunoglobuliny, antitrombinem, trombomodulinem, heparinem, cytokiny či toxinovými inaktivátory, stejně jako zahájení účinné hemofiltrace, podání statinů, agonistů beta-2 blokátorů či vitamínu C).

## 17. Lokální komplikace nozokomiálních pneumonií

### 17.1. Pleuritis

Je akutní nebo chronický zánět pleury. Podobně jako u pneumonie může být etiologie chemická/ talek, některé léky/, autoimunitní /revmatoidní artritida, lupus/, iritační /zlomenina žeber/ či jiná /plicní embolie/. Pokud se jedná o komplikaci POP, pak dochází k přestupu infekce z plicní tkáně na viscerální nebo i parietální pleuru. Dochází k zánětu a edému pleury. Typickým symptomem je bolest, ta je dána iritací postižené pleury při dýchacích pohybech, při kterých se intenzita bolesti zvyšuje. V dalším průběhu může dojít k produkci pleurálního výpotku. Při dostatečném množství tekutiny, která vzdálí parietální pleuru od viscerální se bolest zmenší nebo zmizí. Nevznikne-li v pohrudniční dutině výpotek mluvíme o bolestivé suché pleuritidě (pleuritis sicca), při vytvoření výpotku pak o vlhké pleuritidě (pleuritis exsudativa). Viz parapneumonické kolekce. Léčba akutní pleuritis spočívá v kontrole bolesti a léčbě základního stavu.

### 17.2. Parapneumonický výpotek

Parapneumonický výpotek označuje akumulaci exsudativní pleurální tekutiny spojené s ipsilaterální pneumonií. Nekomplikovaný parapneumonický výpotek bývá čirý, nezapáchající, nízké viskózní exsudát, bohatý na mediátory zánětu. Laboratorně je charakterizovaný hladinou glukózy vyšší než 60 mg/dl, pH nad 7,20, laktátdehydrogenáza (LDH) nižší než 1000 IU/L. Kultivace jsou negativní. S přestupem bakterií do výpotku dochází k jeho vyšší viskozitě, přestupu neutrofilů, snižuje se hladina glukózy a pH, naopak roste LDH. Při další progresi stavu dochází k vytvoření zapáchajícího hnisavého pusy. V tomto stádiu, již mluvíme o empyému pohrudniční dutiny. Viz empyém.

Parapneumonický výpotek se vyvíjí asi u 20 až 40 % pacientů hospitalizovaných pro pneumonii. U většiny pacientů je rychlá a účinná antibiotická léčba dostatečná. Méně než v 10 % případů však vyžaduje punkci nebo drenáž. U méně než 1 % pacientů se však parapneumonický výpotek stává komplikovaným a později se rozvine infekce vedoucí k empyému.

Klinicky parapneumonické výpotky navazují na proběhlou či probíhající pneumonii. Bývá přítomna dušnost, teplota, schvácenost, typické je poslechové zkrácení. V laboratoři přetrvává elevace zánětlivých parametrů. RTG snímek hrudníku odhaluje lokalizaci a obvykle větší množství pleurální tekutiny. U pacientů s POP je zlatým standardem kontrastní CT hrudníku, jehož jasnou výhodou je i možnost navigované drenáže, alternativně lze zvolit i UZ hrudníku.

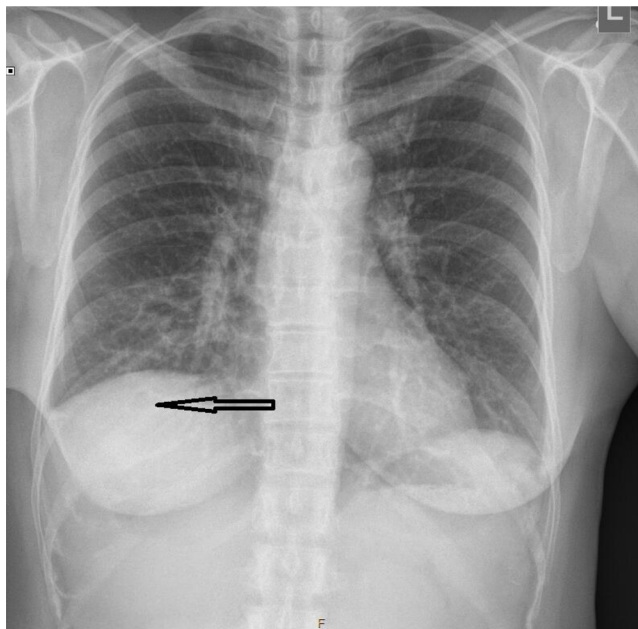
Léčba parapneumonických výpotků závisí zejména na množství a charakteru výpotku, na klinickém a laboratorním obrazu a celkové kondici pacienta. Viz tabulka č. 9.

Kategorie	Radiologický obraz výpotku	Management	Prognóza
Kategorie 1	≤ 10 mm	Bez intervence	Výborná
Kategorie 2	≥ 10 mm ale < 50 % hemitoraxu	Torakocentéza / Hrudní drenáž	Dobrá
Kategorie 3	≤ 50 % hemitoraxu, multilokularita, zesílení parietální pleury	Drenáž / Fibrinolýza/ VATS toaleta	Horší
Kategorie 4	Empyém	Dekortikace	Špatná

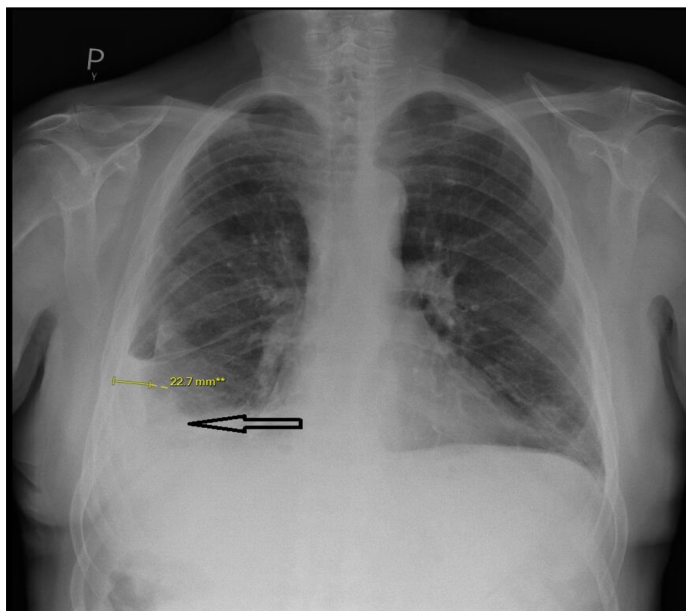
Tabulka 9. Závislost intenzity vazomotorické podpory na mortalitě

U malého výpotku do 10 mm (kategorie I) není nutná další intervence (torakocentéza, drenáž). Je-li výpotek nad 10 mm a zároveň nedosahuje na RTG snímku poloviny hemitoraxu, provádíme punkci hrudníku ev. drenáž (kategorie II). Získaný sekret je poslán do laboratoře a na mikrobiologické vyšetření. U kategorie III, která je definována jako komplikovaný výpotek – tekutina dosahuje poloviny hemitoraxu, výpotek bývá

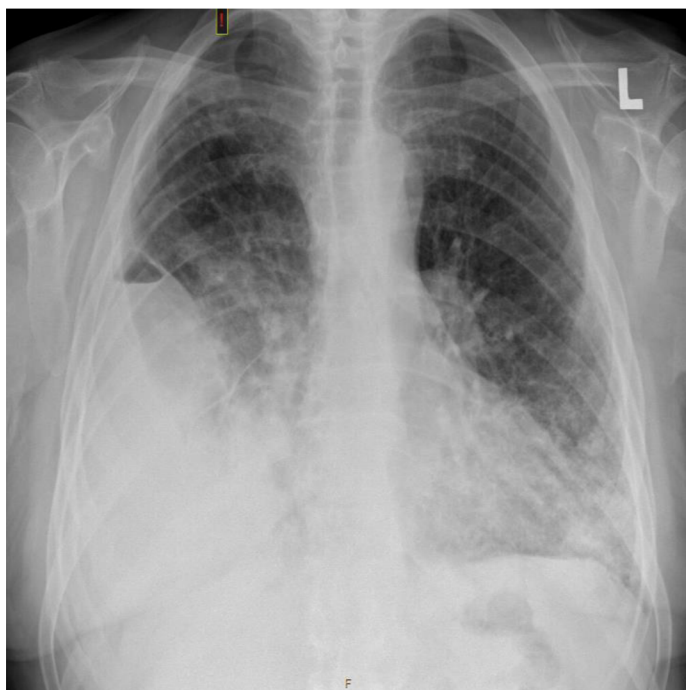
multilokulární, na CT vyšetření je přítomno zhrubění pleury, Grammovo barvení nebo kultivace je pozitivní, nebo je pH nižší než 7,20 je indikovaná hrudní drenáž s nebo bez použití lokálních fibrinolytik nebo je indikována VATS toaleta. Kategorie IV zahrnuje obraz hrudního empyému a je diskutována níže. Viz. obrázek č. 5-8.



Obrázek 5. RTG hrudníku, výpotek kategorie I



Obrázek 6. RTG hrudníku, výpotek kategorie II



Obrázek 7. RTG hrudníku, výpotek kategorie III



Obrázek 8. RTG hrudníku, výpotek kategorie IV

### 17.3. Empyém hrudníku

Jako empyém hrudníku označujeme nahromadění infikovaného výpotku v pleurální dutině. Patofyziologicky navazuje na III. stadium parapneumonického výpotku. V pohrudniční dutině většinou vzniká multilokulární dutina, tvořena charakteristickým hnisavým pusem – zapáchající, želatinózní výpotek, který je tvořen velkým množstvím aktivovaných polymorfonukleárů a leukocytů. V tomto stadiu je snahou organismu kolekci lokalizovat a demarkovat.



Během několika týdnů dochází k vytvoření pyogenní membrány kolem patologické kolekce. Ta se stává tuhou, fibrózní krustou. Proces se obvykle dále rozšiřuje, dochází ke ztlušťování parietální i viscerální pleury až do obrazu tzv. pachypleury a fibrotoraxu. Plíce je uvězněna ve fibrózním krunýři, zužují se mezižební prostory, refrakčním procesem se také přesouvá mediastinum, elevuje se bránice. Vzniká restriktivní porucha respirace.

Mezi nejčastějším původce empyému patří aerobní bakterie (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*). Anaerobní bakterie (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*) způsobují empyém hrudníku v 15–30 %, 10 % empyému je způsobeno smíšenou infekcí [129].

Empyém potvrdí RTG hrudníku. Charakteristické je zastínění, často obsahující hladinky, na bočním snímku je typický obraz obráceného D. Detailnější morfologickou představu poskytuje CT vyšetření. Pro empyém hrudníku bývá patognomický obraz lentikulární formace se silnou stěnou, zhrubění pleury a fibrotorax.

Pro pacienty s postpneumonektomickým empyémem je zásadní vyloučit bronchopleurální píštěl (BPF). Jedná se o stav, kdy DCD komunikují s pleurálním prostorem. BPF bývá spojena s odlišnou terapií, má zásadně vyšší mortalitu i morbiditu. Vznik bronchopleurální píštěle bývá provázen kašlem z počátku se serosangvinolentní expektorací, později s hnisavou. Na RTG snímku bývá typický pokles empyémové hladinky. Pozorujeme air leak do hrudního drénu někdy i pneumotorax. Diagnózu bronchopleurální píštěle potvrdí bronchoskopie či přítomnost patentní modři v hrudním drénu (po předchozí aplikaci do dolního plicního stromu).

Při septickém průběhu empyému je nezbytná dokonalá drenáž empyémové dutiny a razantní cílená antibiotická léčba. Po zvládnutí akutního stadia obvykle navazuje chirurgický výkon – odstranění pyogenní membrány, toaleta kolekce a hrudní dutiny, dekortikace. Léčba empyému s bronchopleurální píštělí bývá komplikovaná a přesahuje rozsah práce.

#### 17.4. Plicní absces

Plicní absces je lokalizovaný hnisavý proces v plicní tkáni. Po plicních operacích vzniká nejčastěji abscedováním: intraparenchymatózního hematomu, ischemizované nebo devitalizované plicní tkáně včetně nekrotických malignit, případně kolikvaci intraparenchymatózní lymfatické uzliny.

Plicní tkáň bývá dobře prokrvená a vznik abscesu při bronchopneumonii je poměrně vzácný. Většinou postihuje imunokopromitované pacienty (nekrotizující pneumonie).

Abscesová dutina se může perforovat do bronchu (hnisavá expektorace) či do pleurální dutiny (vznik empyému).

Klinicky i na zobrazovacích metodách se manifestuje obdobně jako empyém hrudníku. Důležitá je diferenciální diagnostika intraparenchymatózních zastínění. Nutné bývá vyloučit plicní infarkt (embolie plicní), progresi základního onemocnění (malignity, abscedované cysty, sarkoidózu a jiné), infekční endokarditidu, tuberkulózu či některé parazitární či granulomatózní onemocnění.

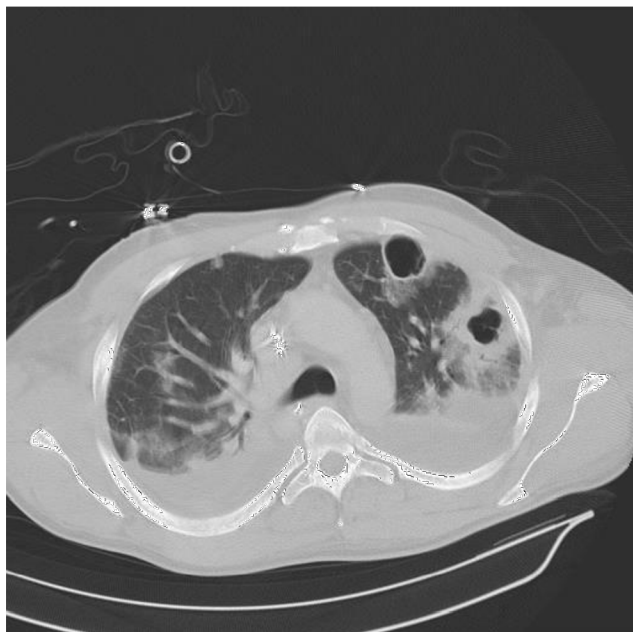
Pacienty s mírným průběhem lze léčit konzervativně. Empiricky se doporučuje i.v. piperacilin/tazobaktam 4,5 g co 6 hodin [84]. Alternativně i.v. klindamycin 600 mg co 8 hodin + i.v. ampicilin/sulbaktam 1,2 g co 6hod.) [130].

Navigovaná perkutánní drenáž plicního abscesu bývá provedena u 11–21 % pacientů.

V zásadě je indikovaná u pacientů s technicky drénovatelným abscesem, u kterých selhává antibiotická terapie [131]. Chirurgická revize (resekce plicního abscesu s okolní tkání) je vyhrazena pro protrahované stavy, pro objemné abscesy či jako ultimum refugium.

Bývá doporučována, pokud přes adekvátní ATB léčbu přetrvávají klinické příznaky dobu více jak 10 týdnů nebo pokud je absces v průměru větší než 6 cm (malá šance ke spontánnímu zhojení). U pacientů ve špatném celkovém stavu, kteří nejsou schopni snést operační řešení je alternativou endoskopická drenáž abscesu, provádí se při bronchoskopii s použitím laseru [132].

Akutní chirurgická intervence bývá indikována při významné jinak neovlivnitelné hemoptýze, prolongované sepsi či vzniku bronchopleurální píštěle či empyému. Pro periferní abscesy je metodou volby minimálně invazivní videotorakoskopie či videoasistovaná torakoskopie. Pro většinu abscesů je dostatečná resekce abscesové dutiny s nekrotickou tkání, pečlivá toaleta a drenáž, pro velké a centrální abscesy je metodou volby anatomický výkon, většinou lobektomie.



Obrázek 9. CT hrudníku, plicní absces

### 17.5. Vzácné, pozdní a vzdálené komplikace POP

Mezi vzácné lokální komplikace patří akutní mediastinitida, charakterizovaná přestupem zánětu z plicní tkáně do řídké pojivové tkáně mediastina, a ještě vzácnější paravertebrální absces. K vzdáleným komplikacím POP patří infekční endokarditida, meningitis, artritida či tromboflebitida s možností vzniku septických embolů.

### 3. Stabilizace hrudní stěny

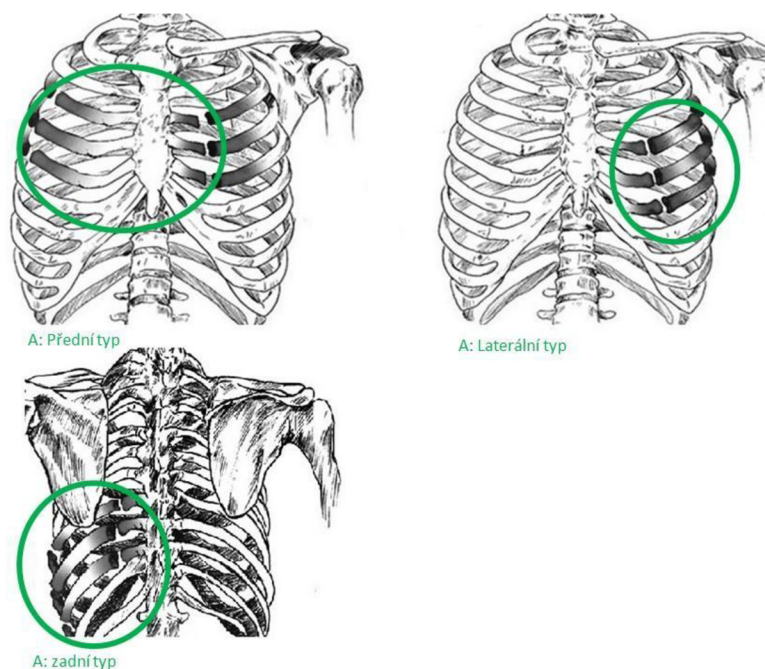
Hrudní stěna je relativně pevná schránka, jež chrání nitrohruční orgány. Anatomicky ji tvoří 12 hrudních obratlů na které se upíná 12 párových žeber, ventrálně spojených s hrudní kostí. Na tento skelet se upínají svaly krku, zad, břišní stěny. Proximální svaly horního pletence anatomicky i funkčně propojují hrudní stěnu s lopatkou a klíční kostí. Bránice odděluje dutinu hrudní od dutiny břišní a je spolu s mezižeberními svaly hlavním „motorem“ dýchacích pohybů. Poranění hrudníku jsou velmi častá, uvádí se, že asi u 30 % hospitalizovaných pacientů pro úraz bývá poranění hrudníku. Závažnost poranění kolísá od prosté kontuze hrudní stěny po komplexní devastující traumata.

Hlavní příčinou tupého poranění jsou dopravní nehody následované sportovními úrazy. Zlomeniny žeber se vyskytují u 10–40 % pacientů s tupým poraněním hrudníku.

Nestabilní hrudní stěna je definovaná jako život ohrožující stav, charakterizovaný vylomením určitého segmentu z hrudního koše. K tomuto stavu dochází při vícečetných zlomeninách alespoň dvou sousedních žeber. To vede k paradoxnímu pohybu vylomeného segmentu, kdy díky rozdílu tlaku v hrudníku a mimo něj se vylomený segment pohybuje opačným směrem než zbytek hrudní stěny (při nádechu vpadává vylomený segment do hrudníku, a naopak při výdechu ční z hrudní stěny). K nestabilní hrudní stěně dochází při hrubém násilí, proto bývá často doprovázena poraněním nitrohručních orgánů. Plicní kontuze bývá přítomna konstantně a spolu se změněnou mechanikou dýchání při nestabilitě hrudní stěny bývá hlavním mechanismem vedoucím k respiračnímu selhání.

Laterální segment bývá vylomen nejčastěji. Při tomto typu se lomné linie nachází mezi přední a zadní axilární čarou. Jsou-li lomné linie mediálně od přední axilární čáry (parasternální zlomeniny žeber s nebo bez zlomeniny sternu), jedná se o tzv. přední typ.

Při tomto postižení bývají velmi často poraněny nitrohruční orgány. Vzácně dochází k tzv. zadnímu typu blokové zlomeniny, jež postihuje paravertebrální části žeber. Tento typ téměř nikdy nebývá provázen nestabilním hrudníkem a závažným respiračním selháním, viz obrázek č. 10.



Obrázek 10. Anatomické typy nestabilního hrudníku

Kromě medio-laterálního rozdělení zlomenin hrudní stěny můžeme zlomeniny dělit i podle kranio-kaudálního postižení:

- A) zlomeniny proximální části hrudníku (postihují I. až III. žebro, bývají spojeny s hrubým násilím a častým nitrohrudním poraněním, málokdy však vedou k nestabilní hrudní stěně),
- B) zlomeniny střední části hrudníku (postihují IV. až VIII. žebro),
- C) zlomeniny distální části hrudníku (postihují IX. – XII. žebro, bývají spojeny s poraněním nitrobřišních orgánů ev. bránice, jedná se o tzv. slezinná a jaterní žebra.

U komplexních zlomenin se typy v předozadní i pravolevé ose kombinují, často však jeden typ dominuje.

Léčba nestabilního hrudníku se opírá o čtyři základní pilíře – a) rekonstrukce hrudní stěny, b) dostatečná oxygenace, c) vhodná analgetizace a d) případně léčba přidružených poranění.

Smyslem rekonstrukce hrudní stěny je přiblížení a stabilizace kostních úlomků do anatomicky příhodné pozice. Dochází tak ke zlepšení mechaniky dýchání, urychlení hojení zlomenin, snížení bolesti, i zlepšení estetického výsledku.

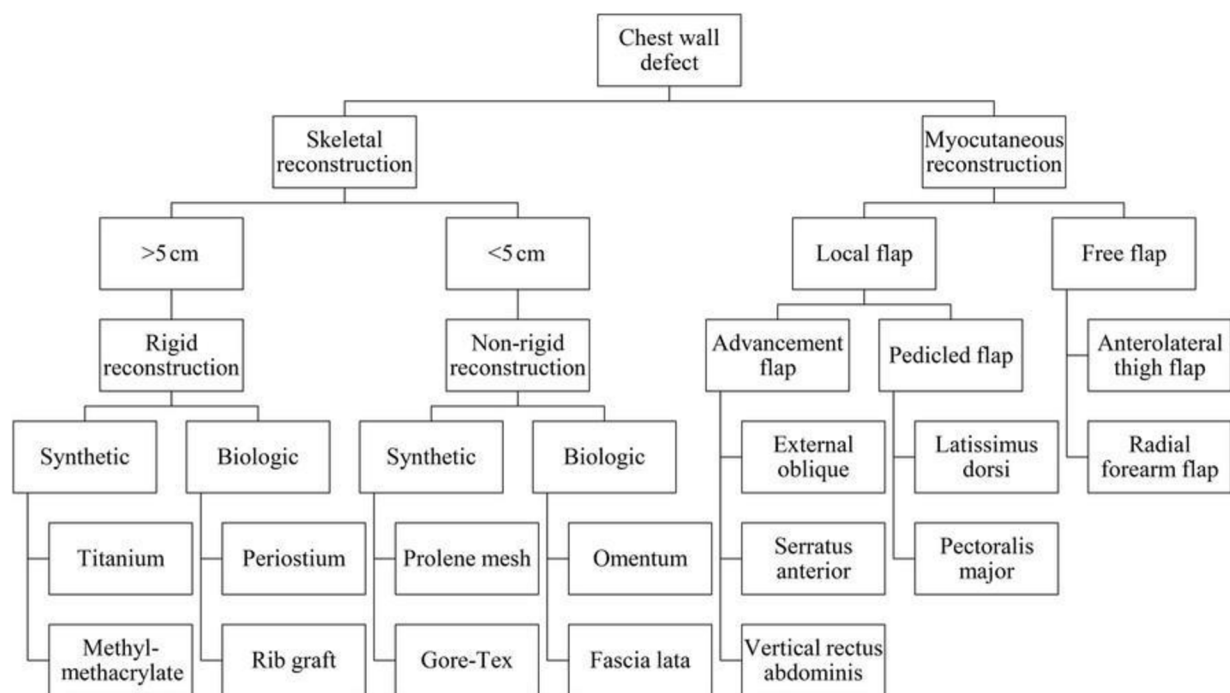
Konzervativní léčba nestabilního hrudníku je charakterizovaná napojením nemocného na UPV a tzv. pneumatickou dlahou. Jedná se o dlouhodobou UPV se všemi jejími neblahými účinky (barotrauma, ventilátorová sepse, nemožnost odpojení UPV aj.). Proto se od konzervativní léčby spíše upouští.

Indikace k operačnímu řešení jsou v zásadě: A) Respirační insuficience na podkladě

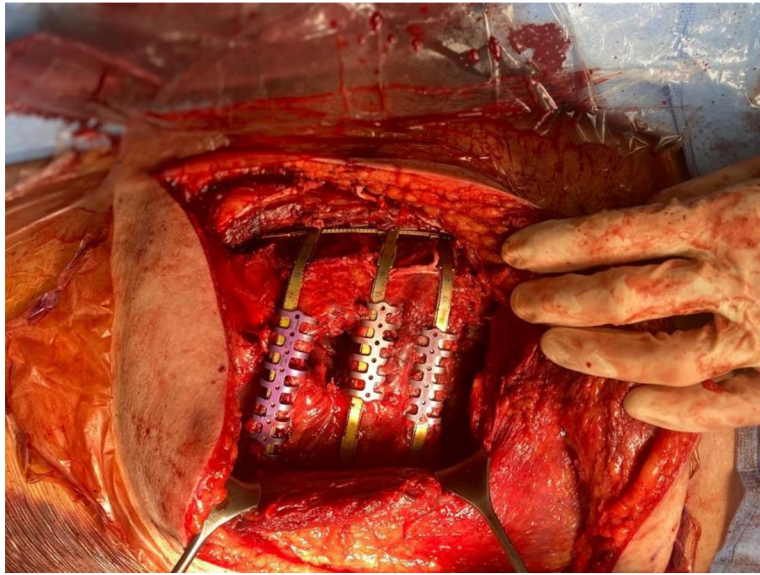
nestability hrudní stěny. B) Deformita hrudníku včetně významných dislokací kostních fragmentů. C) Chirurgická intervence z jiných důvodů (lacerace plic, hemo/fluidotorax aj.). Přes obecný trend v chirurgických oborech na implementaci miniinvazivních chirurgických postupů, zůstává v léčbě nestabilního hrudníku zlatým standardem klasický operační přístup. Nezbytným krokem před vlastní rekonstrukcí hrudní stěny je pečlivá revize a případně sanace nitrohrudních orgánů a důkladná drenáž pohrudniční dutiny.

Existuje celá řada postupů při rekonstrukci hrudní stěny, přes snahy AO společnosti (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) sjednotit indikace, operační přístupy i technické parametry, neexistuje v tomto jasný konsensus. Operační řešení proto bývá voleno dle zvyklostí daného pracoviště,

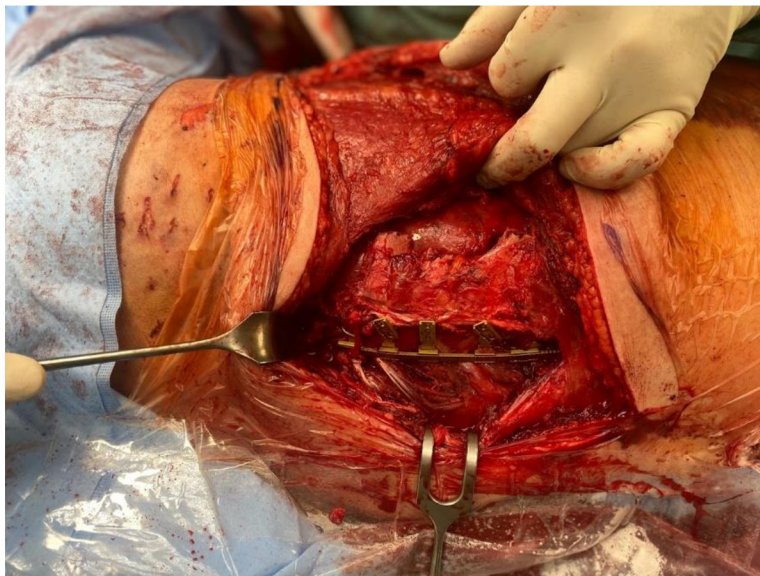
Možnosti rekonstrukce prezentuje obrázek č. 11- volně dle Wee. Obrázky č. 12-16 prezentují pacienty z našeho centra.



Obrázek 11. Možnosti rekonstrukce hrudní stěny volně podle Wee, 2015



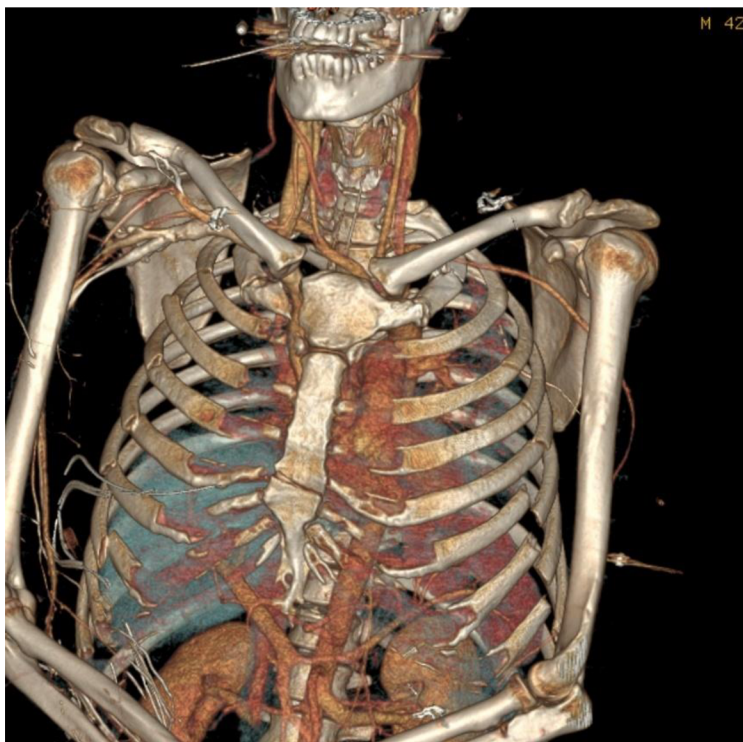
Obrázek 12. Možnosti rekonstrukce hrudní stěny



Obrázek 13. Možnosti rekonstrukce hrudní stěny



Obrázek 14. Možnosti rekonstrukce hrudní stěny

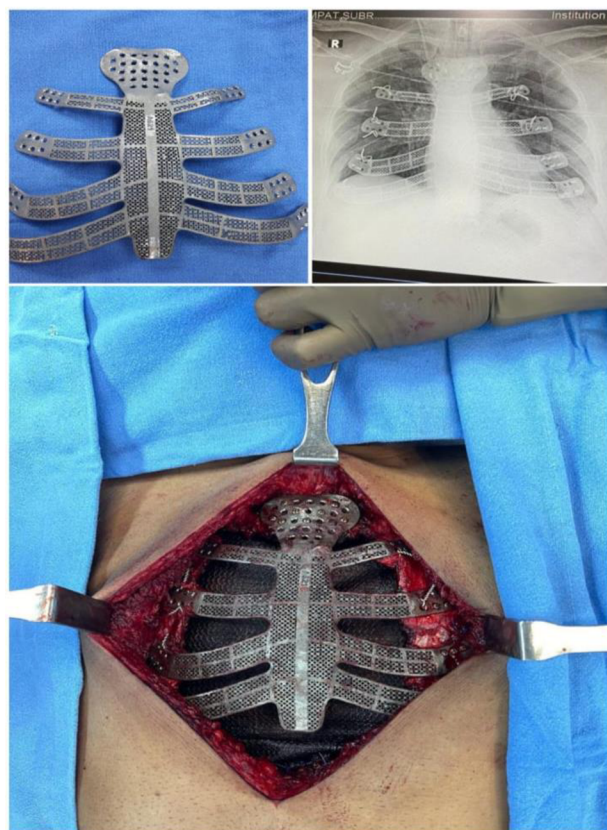


Obrázek 15. Možnosti rekonstrukce hrudní stěny





Obrázek 16. Možnosti rekonstrukce hrudní stěny



Obrázek 17. Možnosti rekonstrukce hrudní stěny

Snahou v pooperační období je brzká extubace, jež zásadně zlepšuje mortalitu i morbiditu nemocných. Dostatečná pooperační pouřazová analgésie bývá zajištěna cestou epidurálního katetru, či regionální blokádou příslušných nervových svazků, případně kombinací i.v. opiátů a konvenčních analgetik. Rehabilitace bývá zahájena 1. pooperační den.

Akutní symptomy (bolest, dechové obtíže a poruchy hybnosti) po rekonstrukci hrudní stěny se významně snižují po 6 týdnech od operace, ovšem 3-15 % pacientů si i po roce od

úrazu stěžuje na klidovou bolest a asi polovina z nich dlouhodobě užívá analgetika. Medián návratu celkové kondice se uvádí na 1 rok.

## 4. Praktická část

### 1. Úvod

Jak již bylo zmíněno za významný faktor vzniku POP většina autorů považuje bronchiální bakteriální kolonizaci, kdy některé studie uvádí až trojnásobné riziko vzniku POP. Bakteriální kolonizace je před plicní resekci přítomna u 38-61 % pacientů [65]. Asi třetina je osídlena bakteriálními kmeny potencionálně patogenními / *Streptococcus pneumoniae* 13-29 %, *Haemophilus influenzae* 35-61 %, *Enterobacter*/, tedy mikroorganismy, jež nejčastěji způsobují POP [9].

Plicní operace je těžkým stresovým momentem pro organismus i samotný plicní parenchym. Kontaminace DCD intubací, ventilátorové barotrauma, preoperační krvácení, ischemie i mechanická traumatizace, spolu se sníženou pooperační toaletou dýchacích cest s omezením náležitého odkašlání u pacientů s maligním onemocněním, usnadňuje prolomení protiinfekční bariéry a může vést k rozvoji POP.

Domníváme se, že má-li bakteriální kolonizace takto vysokou prevalenci (38-61 %), a je-li každá operace plic takto „proinfekční“, vzniká většina POP jako infekt endogenní, tedy z již přítomných mikroorganismů, které za příznivých podmínek mohou vyvolat infekci. Z tohoto hlediska se jeví racionální využít nejmodernější technické metody identifikace mikroorganismů (MALDI-TOF) k předoperační, perioperační a postoperační identifikaci mikroorganismů přítomných v dýchacích cestách. Stanovit jejich citlivost k antibiotické terapii a na takto získané informace neprodleně reagovat individualizovanou antibiotickou terapií u pacientů v iniciálních fázích rozvoje POP.

### 2. Cíl disertační práce

Cílem této disertační práce bylo mikrobiologické zmapování a posouzení role kolonizace DCD u pacientů před plicní operací pro maligní onemocnění. Mikroorganismy získané z dýchacích cest před a po rozvoji infekce u daného pacienta, byli vyhodnoceny a porovnány pomocí spektrofotometrické analýzy. Hodnocena byla i adekvátnost empirické

antibiotické léčby. Jako adekvátní léčba byla hodnocena taková, kdy empirická antibiotická terapie byla účinná alespoň na jednoho in vitro izolovaného původce. Sekundárním cílem bylo vyhodnocení incidence, 30denní mortality a morbidit POP u pacientů po resekci plic na základě délky hospitalizace, klinickém, laboratorním a rentgenologickém průběhu POP. Sledovány byly tyto parametry: informace o věku, pohlaví, hmotnosti, komorbiditách, sociální a pracovní anamnéze, indikaci pro plicní resekci, funkčním vyšetření plic, o hladině C-reaktivního proteinu, o počtu bílých krvinek (WBC), radiologickém vyšetření plic, nutričním stavu pomocí hladiny celkové bílkoviny a albuminu a stanovením indexu tělesné hmotnosti.

### 3. Materiál a metody

Do této prospektivní studie byli zařazeni všichni pacienti, kteří podstoupili elektivní resekci plic na I. chirurgické klinice Fakultní nemocnice Olomouc v době od 1. 4. 2017 - 31. 12. 2020 a kteří splnili všechna vstupní kritéria.

Vstupní kritéria:

- 1) plnoletí pacienti indikovaní k plicní resekci pro neinfekční onemocnění
- 2) pacienti bez známek akutní infekce (klinické známky-tělesná teplota  $<37,5^{\circ}\text{C}$ , laboratorní známky – leukocyty v rozmezí  $4-10 \times 10^9/\text{l}$ ., C-reaktivní protein  $<20$ ; po vyloučení paraneoplastického zvýšení)
- 3) pacienti, kteří nebyli v předchozích 14 dnech léčeni antibiotiky, či neužívali kortikosteroidy či jiná imunosupresiva
- 4) pacienti s normálními jaterními testy (sérový bilirubin pod  $15 \mu\text{mol/l}$ , aspartátaminotransferáza  $0,05-0,75 \mu\text{kat/l}$ , alaninaminotransferáza v rozmezí  $0,1-0,78 \mu\text{kat/l}$ ) a renálními funkcemi (kreatinin do  $120 \mu\text{mol/l}$ )
- 5) pacienti, kteří podepsali informovaný souhlas vycházející z Helsinské deklaráce, a jež je schválen etickou komisí Fakultní nemocnice Olomouc. Viz obrázek č. 17.

## Informovaný souhlas pacienta

Vážená paní, pane,

nabízíme Vám možnost zúčastnit se studie, jejímž cílem je adekvátnější a rychlejší antibiotická léčba u pacientů po plicních operacích. V této studii na Vás nebudeme zkoušet žádný léčebný prostředek, který by se normálně nepoužíval. Při rutinně provedených vyšetřeních odebereme před operací a v průběhu operace vzorky sekretu (tekutiny) z dýchacích cest na speciální mikrobiologické vyšetření. Cílem tohoto vyšetření je odhalit mikroorganismy v dýchacích cestách a jejich citlivost k antibiotické léčbě. V případě propuknutí infekce plic je velmi pravděpodobné, že již budeme znát bakterii, která je za infekci zodpovědná a budeme moci na infekci rychleji a adekvátněji reagovat (nasazením účinných antibiotik). Prosíme Vás o důkladné přečtení dalších řádků, a jestli Vám bude něco nesrozumitelné, požádejte nás o vysvětlení.

Zařazení do této studie Vám nezpůsobí jakoukoli změnu ve Vaší léčbě. Během celé léčby budete pečlivě sledován(a) chirurgy a intenzivisty a Váš zdravotní stav bude hodnocen běžnými způsoby vyšetření.

Za předpokladu, že se rozhodnete zúčastnit se této studie, budete požádáni o Váš souhlas písemnou formou. Jakékoli údaje o Vás budou považovány za přísně důvěrné. Můžete se naprosto svobodně rozhodnout, zda se této studii zúčastníte nebo ji odmítnete. Další léčba nebude v žádném případě ovlivněna Vaším negativním stanoviskem.

### Hlavní řešitel a spoluřešitelé:

I. chirurgická klinika: hlavní řešitel MUDr. et MDDr. Jan Hanuliak

**Vedoucí skupiny hrudní chirurgie: MUDr. Marek Szkorupa, Ph.D.**

Obrázek 18. Informovaný souhlas pacienta

## 4. Study Design

Prospektivní studie probíhala od 1. 4. 2017 -31. 12. 2019 na I. Chirurgické klinice Fakultní nemocnice Olomouc, Klinice plicních nemocí a tuberkulózy Fakultní nemocnice Olomouc a Mikrobiologickém ústavu Lékařské fakulty Univerzity Palackého Olomouc. Do souboru bylo zařazeno 153 pacientů. Pro neúplnost dat bylo 33 pacientů ze studie vyřazeno.

Bronchoskopie s odběrem materiálu na MALDI-TOF vyšetření probíhala před operací (maximálně do 14 dnů před operací). Vyšetření probíhalo dle standardů, pomocí aspirační hadičky. Aspirační hadička byla zavedena pracovním kanálem bronchoskopu. V případě nálezu bronchoskopicky viditelného zahlenění ve větších dýchacích cestách byla aspirační hadička zanořena do hlenu a aspirací podtlakem byl endosekret nasán do aspirační hadičky.

V případech, kdy nebyl přítomen hlen ve větších dýchacích cestách byla aspirační hadička naslepo zavedena do periferie pravého dolního laloku a odtud byl aspirací pod tlakem získán materiál do aspirační hadičky. Z aspirační hadičky byl získaný materiál přenesen do odběrové zkumavky. Materiál byl co nejdříve odeslán do mikrobiologické laboratoře ke zpracování (ideální čas je 30 minut po odběru).

V rámci diagnostiky a předoperačního vyšetření po přijetí na chirurgickou kliniku probíhala standardní předoperační příprava. Pacienti byli hospitalizováni den před operací po předoperačním interním, chirurgickém a anesteziologickém vyšetření. Bezprostředně před operací se pacient osprchoval a umyl dezinfekčním mýdlem. Dle standardizovaného protokolu antibiotické profylaxe Fakultní Nemocnice Olomouc dostal každý pacient 1 hodinu před operací 1,2 g Cefozolinu i.v., druhou a třetí dávku za 4 respektive 6 hodin. Pacienti alergičtí na penicilinovou řadu dostali Ciprofloxacin 400 mg i.v. hodinu před operací a pak za 4 a za 6 hodin. Operační pole bylo dezinfikováno dle standardů Fakultní nemocnice Olomouc. Všichni pacienti byli selektivně intubováni.

Po torakotomii byl při přítomnosti zkaleného pleurálního výpotku proveden pomocí sterilní štětičky stěr z pleurální dutiny. Další sterilní štětičkou byl odebrán vzorek z každého plicního resekatu. Plicní resekcce byly prováděny v souladu se standardními technikami. Naprostá většina pacientů byla extubována ještě na operačním sále a následně transportována na jednotku intenzivní péče (JIP). Pooperační analgezie byla zajištěna epidurální analgezií nebo pomocí interkostální blokové anestezie 0,5 % Marcainem. Pravidlem byla dechová fyzioterapie od prvního pooperačního dne. Tento den byl zahájen i opětovný perorální příjem potravy. První pooperační den byl proveden odběr sekretu z hrudního drénu.

Diagnóza postoperační pneumonie byla stanovena na základě syntézy klinického, rentgenového a bakteriologického nálezu, dle kritérií pro nozokomiální pneumonie.

Při diagnostikované POP bylo opět odebráno sputum či sekret z hrudního drénu ev. hemokultura. Následovalo neprodlené nasazení antibiotické léčby dle předchozích výsledků identifikace mikroorganismů metodou MALDI-TOF. Pacienti, u kterých nebyla pozitivní kolonizace (identifikace mikroorganismů metodou MALDI-TOF) a u kterých diagnostikujeme POP, byli zajištěni standardní léčbou. Iniciálně empirickým nasazením ATB s korekcí dle pozdějšího mikrobiologického výsledku dle standardu FNOL. Byla zaznamenána iniciální empirická antibioterapie a s časovým odstupem byla zhodnocena účinnost podávaného antibiotika na zachycené etiologické agens.

Pacienti byli klinicky vyšetřeni dvakrát denně, první a třetí pooperační den byla změřena hodnota C-reaktivního proteinu, krevního obrazu a proveden RTG hrudníku.

#### 4.1. Mikrobiologické vyhodnocení vzorku

Mikrobiologické vzorky byly neprodleně po odběru zaslány do Mikrobiologického ústavu FN Olomouc. Kde byla provedena podrobná identifikace bakteriálních patogenů pomocí MALDI-TOF, včetně stanovení jejich identity na základě analýzy genomové DNA pomocí PFGE. Byla definována rezistence k antimikrobiálním látkám včetně stanovení minimálních inhibičních koncentrací (MIC) jednotlivých antibiotik a identifikace mechanismů rezistence na základě detekce genů rezistence pomocí PCR. Nedílnou součástí byla i formulace zásad iniciální antibiotické terapie s cílem snížit morbiditu a mortalitu pacientů. Všechna získaná data byla vyhodnocena adekvátními statistickými metodami.

#### 4.2. Identifikace a charakterizace bakteriálních kmenů

Získané bakteriální izoláty byly identifikovány systémem hmotnostní spektrometrie s dobou letu (MALDI-TOF) s laserovou desorpčí/ionizací za pomoci matrice (Biotyper Microflex, Bruker, Brémy, Německo). U všech izolátů byla citlivost na antibiotika hodnocena standardní mikrodiluční metodou podle kritérií Evropského výboru pro testování antimikrobiální citlivosti [133]. Fenotypy beta-laktamáz byly stanoveny relevantními fenotypovými testy a výsledky byly potvrzeny detekcí genů kódujících enzymy [134,135]. Genetická příbuznost bakteriálních izolátů byla stanovena vhodnými molekulárně genetickými metodami (zejména PFGE a RAPD).

#### 4.3. Hodnocení výsledků

Všechna data týkající se charakteristiky pacientů, mikrobiologická vyšetření a jejich výsledky, byly systematicky zaznamenány prostřednictvím standardizovaného postupu. U každého pacienta byly vyhodnoceny informace o věku, pohlaví, hmotnosti, komorbiditách, sociální a pracovní anamnéze, indikaci pro plicní resekci, funkčním vyšetření plic, o hladině C-reaktivního proteinu, o počtu bílých krvinek (WBC), radiologickém vyšetření plic, nutričním stavu pomocí hladiny celkové bílkoviny a albuminu a stanovením indexu tělesné hmotnosti.

Byly zaznamenány informace o přístupu a typu operace, o její době, o množství krevní ztráty a o případných komplikacích.

Pacienti byli považováni za kolonizované, pokud byl mikroorganismus izolován v množství  $\geq 10^4$  CFU/ml u bronchoalveolární laváže či aspirace či nad  $\geq 10^5$  CFU/ml v případě endotracheálního sekretu a zároveň nejeví známky infekce [8,9].

Individualizovaná antibiotická léčba byla podána pacientům s diagnostikovanou POP. Ta byla definována nálezem: 1) abnormální radiologické nálezy (nové nebo měnící se radiografické infiltráty, či nová konsolidace plicní), 2) teplota vyšší než 38°C nebo počet leukocytů nižší než  $4 \times 10^9/l$  či vyšší než  $x \times 10^9/l$  (tyto hodnoty nejsou v souvislosti s jinou příčinou) a zároveň jsou přítomny alespoň dvě z následujících kritérií: a) nový výskyt hnisavého sputa nebo případně změna charakteru sputa, b) nově vzniklý nebo zhoršující se kašel nebo dušnost nebo tachypnoe, c) typický poslechový dýchací šelest, d) pokles saturace O<sub>2</sub>.

Akutní bronchitida byla definována jako zvýšení či změna expektorace (hnisavé) s laboratorními známkami (počet bakterií větší než 10<sup>7</sup> CFU / ml sputa nebo vyšší než 10<sup>5</sup> CFU / ml z bronchoalveolární laváže) a bez radiologických abnormalit. Empým byl definován jako přítomnost purulentní tekutiny z pleurální drenáže nebo jako izolace patogenů z pohrudniční dutiny. Ostatní nozokomiální infekce byly definovány podle standardních definic (Centers for Disease Control a prevence, Atlanta, GA).

Adekvátnost empirické antibioterapie byla zhodnocena dle účinnosti podávaného antibiotika na zachycené etiologické agens. Účinnost cílené léčby POP a porovnání pacientů s POP léčených empiricky a léčených na základě identifikace mikroorganismů pomocí metody MALDI-TOF byla stanovena na základě indexu závažnosti pneumonie [133], nutnosti oxygenace event. umělé plicní ventilace, podpory oběhu, délky hospitalizace na JIP a celkové hospitalizace, mortality.

## 5. Statistické metody

Pacienti s neúplnými daty u klíčových proměnných ve všech sledovaných časech byli vyloučeni z analýzy. Abychom minimalizovali pravděpodobnost vzniku systematické chyby (bias) změnou obsahu retrospektivních klinických záznamů, nenahrazovali jsme chybějící data nebo odlehlé hodnoty. Předpoklady pro použité statistické metody byly ověřeny vizuální grafickou inspekcí dat a testy normality. Nadbytečnost prediktorů byla zhodnocena analýzou jejich asociací (výpočet korelačních koeficientů pro spojité veličiny a analýzou kontingenčních tabulek pro kategoriální veličiny). Primární data byla popsána ukazateli popisné statistiky a sumarizována v četnostních tabulkách; spojité proměnné jako průměry s 95 % intervaly spolehlivosti nebo medián a variační rozpětí; kategoriální proměnné byly popsány pomocí

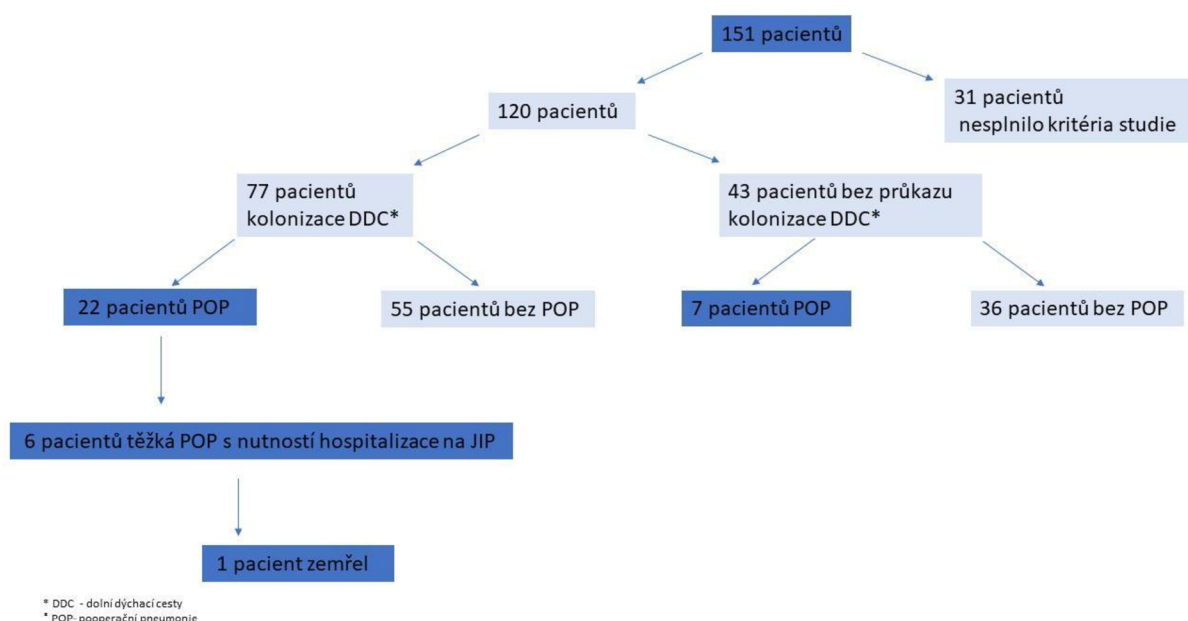
absolutních a relativních četností. Potenciální faktory byly analyzovány pomocí logistické regrese. Parametr odds ratio (OR) s příslušnými 95 % intervaly spolehlivosti kvantifikoval rizikový či protektivní vztah. Mnohorozměrná logistická regrese byla použita kvůli adjustaci výsledků. Výběr proměnných pro multivariantní model byl založen na univariantních analýzách ( $P < 0,1$ ) a analýze redundance prediktorů. Všechny testy byly provedeny na hladině významnosti 0,05. Statistická analýza byla provedena pomocí software IBM SPSS 22.

## 6. Výsledky

### 6.1. Zhodnocení souboru

Do studie bylo v daném období zařazeno 153 pacientů, 33 pacientů muselo být pro nesplnění kritérií vyřazeno – viz vývojový graf č. 2.

Ze 120 pacientů bylo 77 kolonizováno předoperačně nebo perioperačně a 43 bylo bez průkazu kolonizace dýchacích cest. POP se vyvinula u 29 pacientů z toho u 22 pacientů, jenž byli kolonizováni a 7 pacientů, jenž neměli prokázanou kolonizaci. Těžká POP se vyvinula v 8 případech, a to pouze ve skupině kolonizovaných pacientů.



Graf 2. Vývojový graf



## 6.2. Demografická data

Finální soubor tvořilo 120 pacientů z toho 69 (57,5 %) mužů a 51 žen (42,50 %). Průměrný věk byl 66,2 let, směrodatná odchylka (SO) 10,7, medián 69. Průměrná hmotnost byla 80,125 kg, SO 11,6, medián 80,5.

Zhodnocení rizikových faktorů pro vznik POP v celém souboru, viz tabulka č. 10.

Průměrné BMI bylo 27, SO 4,43, medián 27. 76 pacientů (63,3 %) mělo BMI pod 18 nebo nad 25. 5. Věk > 70 let mělo 55 pacientů (45,8 %). Ztráta hmotnosti > 10 %/6M byla doložena u 10 pacientů (8,3 %). Kouření deklarovalo 73 pacientů (60,8 %). FEW 1 < 80 % bylo zjištěno u 45 pacientů (37,5 %). CHOPN a DM trpělo 35 resp. 16 pacientů (29,2 % resp. 13,3 %). Renální selhání měli v anamnéze 2 pacienti (1,7 %). Předchozí onkologickou léčbu absolvovalo 30 pacientů (25 %). Jako ASA III a více bylo zhodnoceno 44 pacientů (36,7 %).

Rizikové faktory POP	Počet pacientů N 120	%
Ženy	51	42,50 %
Muži	69	57,50 %
BMI > 25 nebo < 18	76	63,33 %
Věk > 70 let	55	45,83 %
Ztráta hmotnosti > 10 %/6M	10	8,33 %
Kouření	73	60,83 %
FEW 1 < 80 %	45	37,50 %
CHOPN	35	29,17 %
DM	16	13,33 %
Renální selhání	2	1,67 %
Onkologická léčba	30	25,00 %
ASA III a IV	44	36,67 %

Tabulka 10. Rizikové faktory vzniku POP pro celý soubor

### 6.3. Perioperační data souboru

Pro malignitu bylo operováno 110 pacientů (91,6 %) - viz tabulka č. 11.

Klasický operační přístup byl proveden u 66 pacientů (55 %). U 15 pacientů (12,5 %) bylo nutné provést broncho a/nebo angioplastiku. Pomocí VATS přístupu bylo operováno 39 pacientů (32,5 %). Průměrná doba operace byla 1,59 hodin, SO 0,53. Krevní ztráty během operace nad 500 ml mělo 14 pacientů (11,7 %). Epidurální katetr byl zaveden k postoperační analgezii u 73 pacientů (60,8 %).

Perioperační data	Počet pacientů N 120	%, SO
Malignita	110	91,67 %
Benigní onemocnění	10	8,33 %
Klasická operace	66	55 %
VATS operace	39	32,50 %
Broncho/angioplastická operace	15	12,50 %
Průměrná doba operace	1,59 hod	SO 0,53
Krevní ztráty nad 500 ml	14	11,67 %
Epidurální katetr	73	60,83 %

Tabulka 11. Perioperační data

### 6.4. Zhodnocení rizikových faktorů vzniku POP

Nebyl nalezen statisticky signifikantní rizikový faktor pro vznik pneumonie, viz tabulka č. 12.

Pomocí mnohorozměrné logistické regrese bylo spočítáno OR ( $p=0,007$ ) pro operační přístup, který se tak stal významným rizikovým faktorem pro vznik POP. Jako referenční proměnná byl zvolen klasický operační přístup. Miniinvazivní přístup měl OR = 0,344 95 % CI (0,115-1,024),  $p = 0,055$  – což lze interpretovat, že miniinvazivní přístup snižuje šanci výskytu pneumonie 0,344x.

Naopak angio a/nebo bronchoplastické operace mají OR = 3,143 95 % CI (0,981-10,072),  $p = 0,054$  – tato operace zvyšuje šanci výskytu pneumonie 3,143x. Viz tabulka č. 13.

### Závislá proměnná – vznik pneumonie na RF

Nezávislé prediktory	OR	95 % CI pro OR		p
Kolonizace dýchacích cest	2,055	0,729	5,795	0,173
Věk	1,048	0,987	1,113	0,129
Hmotnost	1,024	0,975	1,075	0,348
BMI	0,949	0,794	1,133	0,562
Ztráta hmotnosti 10 % váhy/ 6 měsíců	1,011	0,134	7,603	0,991
Kouření	0,749	0,291	1,929	0,550
FEW1pod80	2,817	0,623	12,742	0,179
CHOPN	0,573	0,115	2,848	0,496
DM	0,610	0,145	2,573	0,501
předchozí onkologická léčba	0,624	0,200	1,941	0,415
ASA nad III	1,346	0,522	3,475	0,539

Tabulka 12. Zhodnocení rizikových faktorů pro vznik POP

OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % interval spolehlivosti; p – signifikance

### Skupina (1=bez pneumonie; 2=s pneumonií) \* operační přístup Crosstabulation

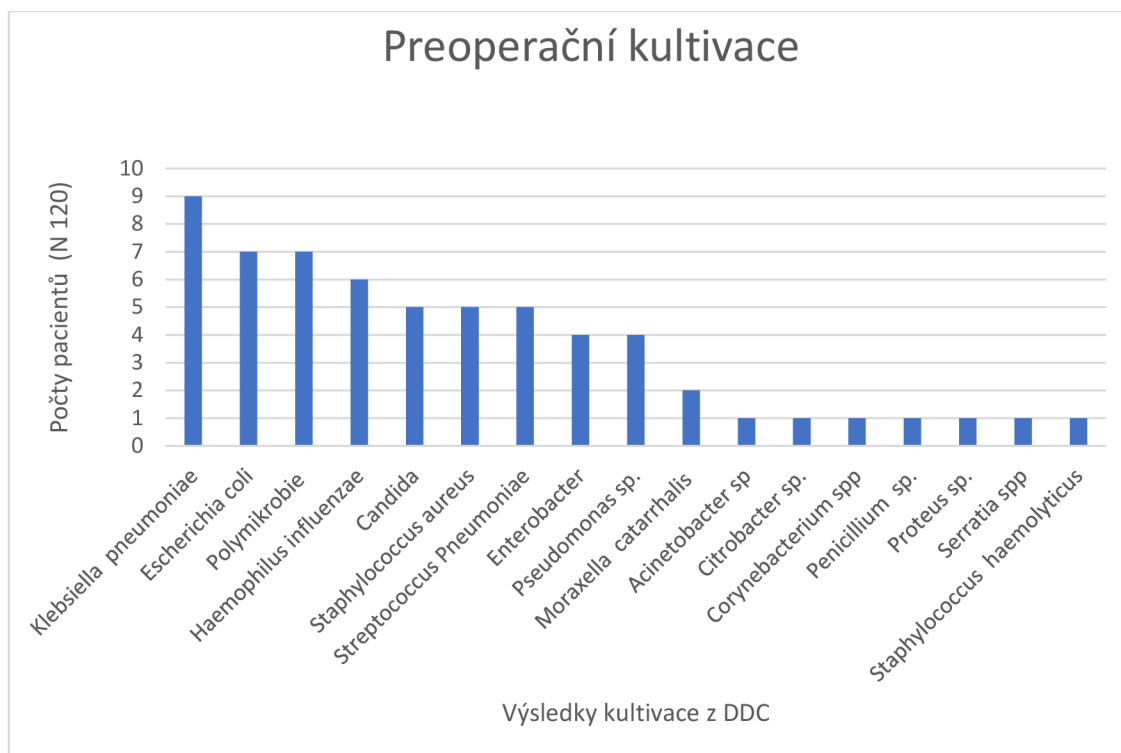
		operační přístup			Total
		klasický	miniinvazivní	angiobronchoplastický	
Skupina	bez pneumonie	Count 44 48,4 %	40 44,0 %	7 7,7 %	91 100,0 %
	s pneumonií	Count 16 55,2 %	5 17,2 %	8 27,6 %	29 100,0 %
Total		Count 60 50,0 %	45 37,5 %	15 12,5 %	120 100,0 %

Tabulka 13. Porovnání přístupu operace ke vzniku POP

## 6.5. Kolonizace DCD

### 6.5.1. Kolonizace preoperační

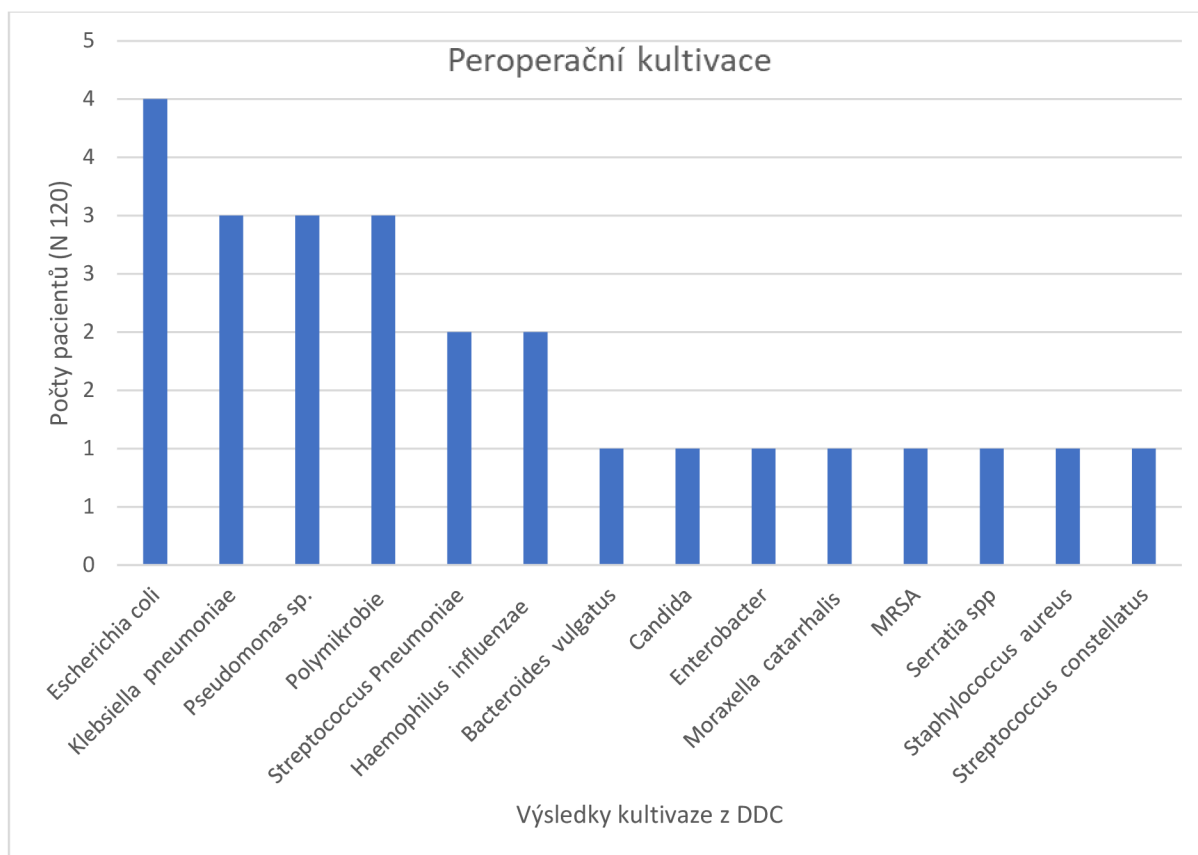
Ze 120 pacientů se u 60 (50 %) z nich nepodařilo prokázat kolonizaci dýchacích cest před operací plic. Zbýlých 60 (50 %) pacientů bylo nejčteněji osídleno *Klebsiella pneumoniae* (9 pacientů (7,4 %)). Polymikrobie a osídlení *Escherichia coli* bylo přítomno u 7 (5,8 %) pacientů. *Haemophilus influenzae* byl kultivován u 6 (4,2 %) pacientů. Další výsledky zahrnuje graf č. 3.



Graf 3. Preoperační kultivace

#### 6.5.2. Kolonizace perioperační

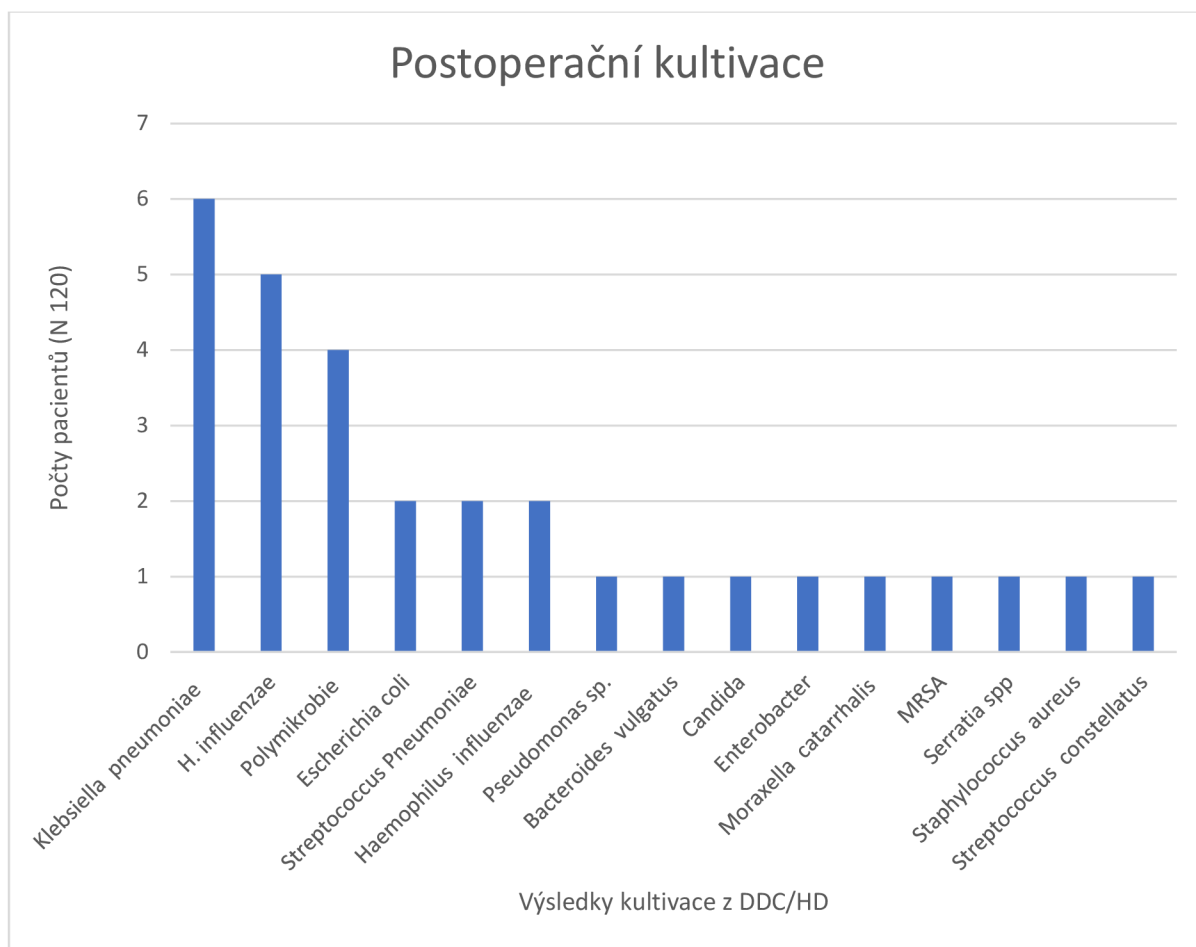
Ze 120 pacientů se u 94 (78,3 %) z nich nepodařilo prokázat kolonizaci dýchacích cest perioperačním odběrem přímo z otevřeného bronchu. Ze zbylých 26 (21,7 %) pacientů byla nejčastěji kultivována *Escherichia coli* (4 pacientů (3,3 %)). Polymikrobie a osídlení *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas sp.* bylo přítomno u 3 (2,5 %) pacientů. Další výsledky zahrnuje graf č. 4.



Graf 4. Peroperační kultivace

### 6.5.3. Kolonizace postoperační (1. postoperační den)

Ze 120 pacientů se u 91 (75,8 %) z nich nepodařilo prokázat kolonizaci dýchacích cest v postoperačním období. Ze zbylých 29 (24,7 %) pacientů byla nejčteněji kultivována *Klebsiella pneumoniae* (6 pacientů (4,8 %)), *H. influenzae* (5 pacientů (4,2 %)), *Polymikrobie* a *Escherichia coli* byla přítomna u 4 (3,3 %) resp. 2 (1,6 %) pacientů. Další výsledky zahrnuje graf č. 5.



Graf 5. Postoperační kultivace

#### 6.5.4. Vztah kolonizace k předoperačním rizikovým faktorům

Hodnocení kvantitativních faktorů viz tabulka č. 14. Kvantitativní faktory (věk, hmotnost, BMI) nemají významný vztah ke kolonizaci.

	kolonizace dýchacích cest										OR	95 % CI pro OR		p
	Ano (n = 77)					Ne (n = 43)								
	Medián	Min	Max	Průměr	SD	Medián	Min	Max	Průměr	SD				
Věk (roky)	70,0	27,0	85,0	67,1	10,3	68,0	40,0	81,0	65,5	9,6	1,016	1,000	1,100	0,400
Hmotnost (kg)	79,0	42,3	130,0	80,2	18,0	78,0	54,0	123,0	80,2	16,0	1,000	,979	1,022	0,981
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,16	18,00	36,98	27,31	4,96	26,73	18,70	41,60	26,96	4,73	1,015	,939	1,097	0,705

OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % interval spolehlivosti; p – signifikance

Tabulka 14. Hodnocení kvantitativních rizikových faktorů pro vznik kolonizace

Hodnocení kvalitativních faktorů viz tabulka č. 15.

Mnohorozměrná logistická regrese metodou stepwise forward Likelihood ratio viz tabulka č. 16. Do modelu vstoupily všechny nezávislé prediktory, viz tabulka nahoře. Mnohorozměrnou krokovou logistickou regresí byly vybrány dva významné prediktory – kouření a předchozí onkologická léčba. (Mnohorozměrná metoda nepřinesla jiný výsledek než předchozí bivariantní metody).

Kouření zvyšuje šanci výskytu kolonizace 2,385x, předchozí onkologická léčba šanci zvyšuje 2,946x, viz tabulka č. 15 a 16.

		kolonizace dýchacích cest						OR	95 % CI pro OR		p
		ano		Ne		Celkem					
		Počet	%	Počet	%	Počet	%				
POHLAVÍ	F	33	42,9 %	18	41,9 %	51	42,5 %	0,960	0,451	2,044	1,000
	M	44	57,1 %	25	58,1 %	69	57,5 %				
NUTRIČNÍ STAV	podváha	2	2,6 %	0	0,0 %	2	1,7 %	1,412	0,655	3,045	0,432
	norma	26	33,8 %	17	39,5 %	43	35,8 %				
	nadváha	25	32,5 %	17	39,5 %	42	35,0 %				
	obezita 1. stupně	17	22,1 %	6	14,0 %	23	19,2 %				
	obezita 2. stupně	7	9,1 %	2	4,7 %	9	7,5 %				
	obezita 3. stupně	0	0,0 %	1	2,3 %	1	,8 %				
BMI nad 25 nebo pod 18	ano	51	66,2 %	25	58,1 %	76	63,3 %	1,412	0,655	3,045	0,432
	ne	26	33,8 %	18	41,9 %	44	36,7 %				
věk nad 70 let	ano	40	51,9 %	15	34,9 %	55	45,8 %	2,018	0,934	4,359	0,087
	ne	37	48,1 %	28	65,1 %	65	54,2 %				
ztráta hmotnosti 10 % váhy/6měsíců	ano	7	9,1 %	3	7,0 %	10	8,3 %	1,333	0,326	5,446	1,000
	ne	70	90,9 %	40	93,0 %	110	91,7 %				
Kouření	ano	50	51,0 %	11	25,6 %	47	39,2 %	2,391	1,173	8,887	0,032
	ne	25	49,0 %	32	74,4 %	73	60,8 %				
FEW1 pod 80 %	ano	29	38,2 %	16	37,2 %	45	37,8 %	1,041	0,481	2,254	1,000
	ne	47	61,8 %	27	62,8 %	74	62,2 %				
CHOPN	ano	23	29,9 %	12	27,9 %	35	29,2 %	1,100	0,482	2,513	1,000
	ne	54	70,1 %	31	72,1 %	85	70,8 %				
DM	ano	13	16,9 %	3	7,0 %	16	13,3 %	2,708	0,726	10,099	0,166
	ne	64	83,1 %	40	93,0 %	104	86,7 %				
renální selhání	ano	1	1,3 %	1	2,3 %	2	1,7 %	0,553	0,034	9,063	1,000
	ne	76	98,7 %	42	97,7 %	118	98,3 %				
předchozí onkologická léčba	ano	24	31,2 %	6	14,0 %	30	25,0 %	2,792	1,039	7,502	0,048
	ne	53	68,8 %	37	86,0 %	90	75,0 %				
ASA nad III	ano	30	39,0 %	14	32,6 %	44	36,7 %	1,322	0,603	2,9	0,556
	ne	47	61,0 %	29	67,4 %	76	63,3 %				

OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % interval spolehlivosti; p – signifikance

Tabulka 15. Hodnocení kvalitativních rizikových faktorů pro vznik kolonizace

### Závislá proměnná – výskyt kolonizace

Významné prediktory	OR	95 % CI pro OR		p
Kouření	2,385	0,166	0,890	0,026
Předchozí onkologická léčba	2,946	1,075	8,073	0,036

Tabulka 16. Mnohorozměrná logistická regrese vybraných prediktorů

### 6.5.5. Vztah kolonizace dýchacích cest ke vzniku pneumonie

Logistickou regresí se neprokázal signifikantní vztah mezi výskytem kolonizace a vznikem pneumonie, OR = 2,057 (95 % CI 0,797-5,312), p = 0,136, viz tabulka č. 17.

Signifikantní vztah se ale prokázal mezi výskytem kolonizace a vznikem těžké pneumonie. Vztah je statisticky významný, Fisherův přesný test p = 0,049. OR nelze spočítat, kvůli nulové četnosti viz tabulka č. 18.

			Pneumonie		Total
			ano	ne	
kolonizace dýchacích cest	ano	Počet	22	55	77
		%	28,8%	71,4%	100,0%
	ne	Počet	7	36	43
		%	16,3%	83,7%	100,0%
Total		Počet	29	91	120
		%	24,2%	75,8%	100,0%

Tabulka 17. Hodnocení vztahu kolonizace DDC a vzniku POP

			Těžká POP s nutností JIP		Total
			ano	ne	
kolonizace dýchacích cest	ano	Count	8	69	77
		%	10,4 %	89,6 %	100,0 %
	ne	Count	0	43	43
		%	0,0 %	100,0 %	100,0 %
Total		Count	8	112	120
		%	6,7 %	93,3 %	100,0 %

Tabulka 18. Hodnocení vztahu kolonizace DDC a vzniku těžké POP

### 6.5.6. Vztah mezi kolonizací a CRP a WBC 3. pooperační den

V souboru o 120 pacientech nebyly pomocí Mann-Chutney U testu prokázány signifikantní rozdíly mezi kolonizovanými a nekolonizovanými pacienty a hladinou CRP a WBC v 3. pooperačním dni, viz tabulka č. 19. Stejný test opět neprokázal vztah mezi kolonizovanými a nekolonizovanými pacienty s POP a hladinou CRP a WBC v 3. pooperačním dni, viz tabulka č 20.



Všichni pacienti

	kolonizace dýchacích cest										p
	ano (n = 77)					ne (n = 42)					
	Medián	Min	Max	Průměr	SD	Medián	Min	Max	Průměr	SD	
CRP 3.den	99,7	10,0	345,0	118,2	79,0	101,2	17,0	232,3	109,7	65,8	0,798
WBC 3. den	12,60	6,09	35,53	14,43	6,06	12,48	6,03	35,53	12,91	4,97	0,210

Tabulka 19. Vztah mezi kolonizovanými a nekolonizovanými pacienty a hladinou CRP a WBC 3.pooperační den

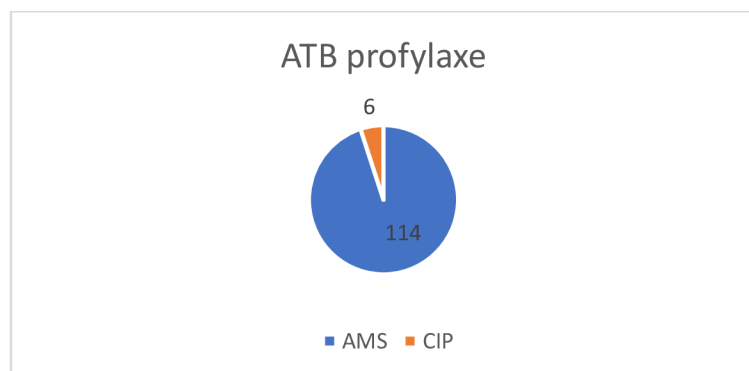
Jen pacienti s pneumonií:

	kolonizace dýchacích cest										p
	ano (n = 22)					ne (n = 6)					
	Medián	Min	Max	Průměr	SD	Medián	Min	Max	Průměr	SD	
CRP 3.den	197,7	43,0	345,0	178,6	88,0	182,4	59,1	231,2	161,9	60,8	0,634
WBC 3. den	12,38		35,53	15,23	7,79	11,16	7,39	16,27	11,22	3,32	0,300

Tabulka 20. Vztah mezi kolonizovanými a nekolonizovanými pacienty s POP a hladinou CRP a WBC 3.pooperační den

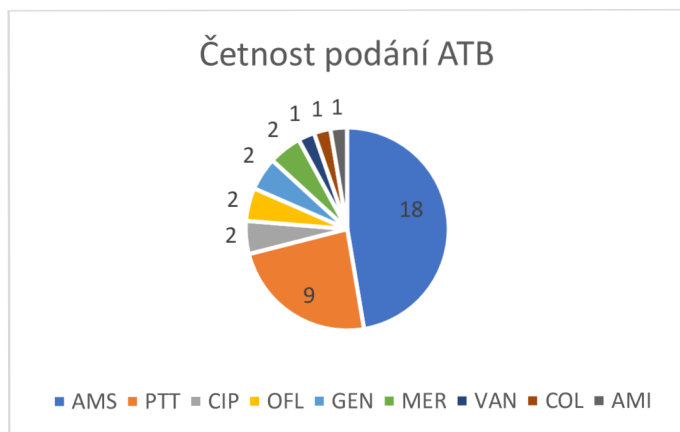
## 6.5. ATB

Profylakticky bylo podáno 114 pacientům antibiotikum ampicilin/sulbaktam a 6 pacientům Ciprofloxacin, viz graf č. 6. Kurativně bylo v mono nebo multiterapii ATB podáváno celkem 9 preparátů. Četnost podání jednotlivých ATB preparátů prezentuje graf č. 7. Nejčastěji byl podáván ampicilin/sulbaktam, resp. piperacilin/tazobaktam 18 resp. 9 pacientům.



AMS – ampicilin/sulbaktam, CIP – Ciprofloxacin

Graf 6 ATB profylaxe

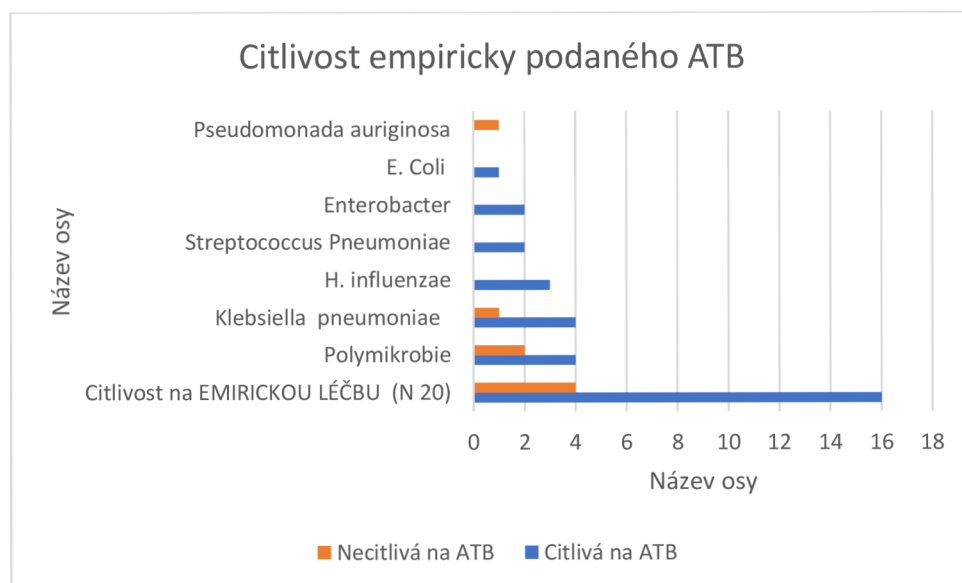


AMS – Ampicilin/sulbaktam  
 PPT – piperacilin/tazobaktam  
 CIP – Ciprofloxacin,  
 OFL – Ofloxacin  
 GEN – Gentamicin  
 MER – meropenem  
 VAN – Vankomycin  
 COL – kolistin  
 AMI – amikacin

Graf 7. Četnost podání jednotlivých ATB

### 6.6.1. Citlivost na empirickou léčbu

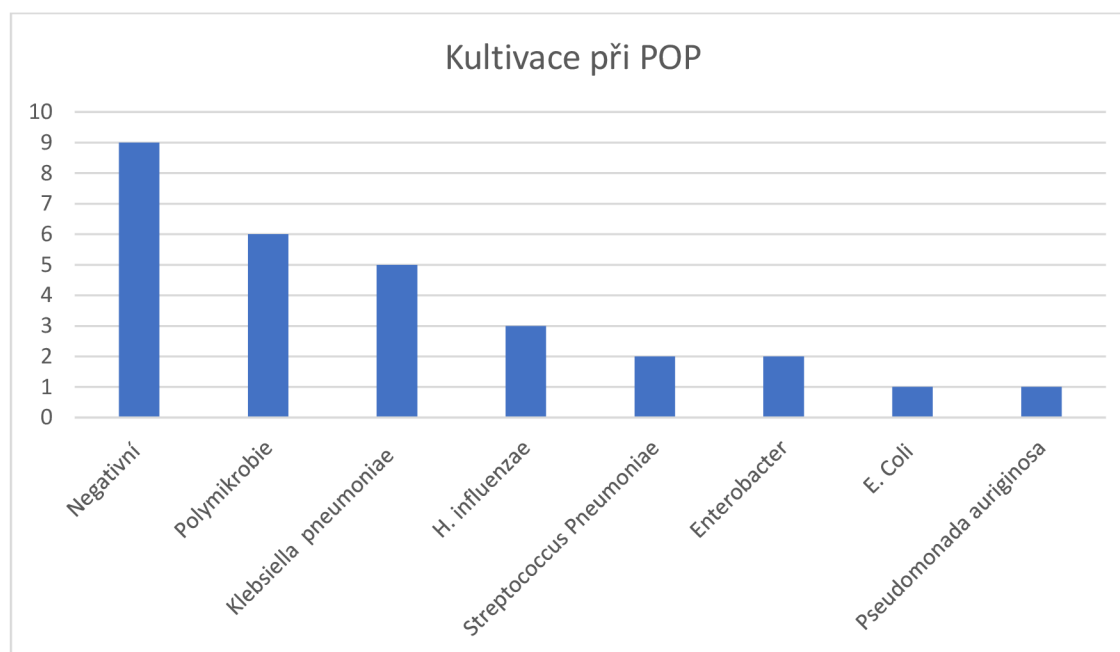
Empirická léčba ATB byla nasazena u všech 29 pacientů s POP, ovšem jen u 20 z nich se odhalilo etiologické agens. Pro necitlivost k ATB terapii musela být léčba po získání citlivosti ve 4 případech eskalována. Vztah jednotlivých mikrobusů k citlivosti na empiricky podané ATB prezentuje graf č. 8.



Graf 8. Vztah jednotlivých mikrobusů k citlivosti na empiricky podané ATB

## 6.7. Kultivace při POP

Hodnotilo se celkem 37 vzorků z DDC či z HDC od 29 pacientů s POP. U 9 (31 %) pacientů byla kultivace negativní, u 6 (20,7 %) byla polymikrobie, u 6 (20,7 %) pacientů byla kultivována *Klebsiella pneumoniae*. *H. influenzae* byl nalezen u 3 (10,3 %) pacientů, dalším kultivovaným mikroblem byl *Streptococcus Pneumoniae*, *Enterobacter*, *E. Coli*, *Pseudomonas auriginosa*, viz graf č. 9.



Graf 9. Výsledky kultivace při POP

## 6.8. Vztah necitlivosti empirické ATB ke vzniku těžké pneumonie

Rozdíl není signifikantní,  $p = 0,052$  (Fisherův přesný test),  
Ukazuje ale trend – pacienti s prokázanou citlivostí na empirickou léčbu měli těžkou POP ve 20 % případů, pacienti, kteří neměli citlivost na iniciální empirickou léčbu, měli těžkou POP v 75 % (3 ze 4) případů, viz tabulka č. 21.

Fisher's Exact Test: p = 0,052			Těžká POP s nutností JIP		Total
			ano	ne	
prokázaná citlivost na empirickou léčbu-	ano	Count %	5 20,0 %	20 80,0 %	25 100,0 %
	ne	Count %	3 75,0 %	1 25,0 %	4 100,0 %
Total		Count %	8 27,6 %	21 72,4 %	29 100,0 %

Tabulka 21. Vztah necitlivosti empirické léčby ATB ke vzniku těžké pneumonie

## 6.9. Porovnání skupin pacientů bez a s pneumonií

Fisherovými přesnými testy byly prokázány statisticky významné rozdíly mezi skupinou pacientů bez a s pneumonií v: nutnosti napojení na UPV a podání NOAD, viz tabulka. č. 22.

Mann-Whitney U testy byly prokázány signifikantní rozdíly v době operace, v CRP 3. den, v době hospitalizace a v době na JIP u daných skupin, viz tabulka. č. 23.

		Skupina				p
		bez pneumonie		s pneumonií		
		Počet	%	Počet	%	
INDIKACE K RESEKCI – malignita	0	8	8,8 %	2	6,9 %	1,000
	1	83	91,2 %	27	93,1 %	
arteficiální oxygenace	ne	72	80,0 %	18	62,1 %	0,080
	ano	18	20,0 %	11	37,9 %	
UPV	ne	88	98,9 %	26	89,7 %	0,045
	ano	1	1,1 %	3	10,3 %	
Podpora NOAD	ne	88	98,9 %	25	86,2 %	0,013
	ano	1	1,1 %	4	13,8 %	
30denní mortalita	ne	91	100,0 %	28	96,6 %	0,242
	ano	0	0,0 %	1	3,4 %	

Tabulka 22. Kvalitativní proměnné

	Skupina										P
	bez pneumonie					s pneumonií					
	Medián	Min	Max	Průměr	SD	Medián	Min	Max	Průměr	SD	
DOBA OPERACE (h)	1,75	0,38	4,68	1,78	0,85	2,35	1,03	4,28	2,29	0,82	0,003
DOBA HOSPITALIZACE	9,00	5,00	19,00	9,74	3,28	12,00	5,00	21,00	12,21	3,62	0,001
CRP 3.den	90,90	10,00	296,40	96,80	61,51	184,00	43,00	345,00	172,73	81,66	<0,0001
doba na JIP	2,00	1,00	10,00	3,02	1,46	6,00	4,00	11,00	6,34	1,78	<0,0001

Tabulka 23. Kvantitativní proměnné

## 6.10. Srovnání průběhu POP a těžké POP

Fisherův přesný test prokázal signifikantní závislosti u nutnosti UPV a podpory NOAD, viz tabulka č. 24.

Pacienti na UPV měli častěji těžkou POP (100 % - 3 ze 3), pacienti, kteří nebyli na UPV měli těžkou POP jen v 19 % případů (5 z 26),  $p = 0,015$ .

Pacienti, kteří měli podporu NOAD, měli častěji těžkou POP (100 % - 4 ze 4), pacienti, kteří podporu NOAD neměli, měli těžkou POP v 16 % případů (4 z 25),  $p = 0,003$ .

		Těžká POP s nutností JIP				p
		ano		ne		
		Count	Row N %	Count	Row N %	
INDIKACE K RESEKCI – malignita	ano	7	25,9 %	20	74,1 %	0,483
	ne	1	50,0 %	1	50,0 %	
arteficiální oxygenace	ano	5	45,5 %	6	54,5 %	0,197
	ne	3	16,7 %	15	83,3 %	
UPV	ano	3	100,0 %	0	0,0 %	0,015
	ne	5	19,2 %	21	80,8 %	
Podpora NOAD	ano	4	100,0 %	0	0,0 %	0,003
	ne	4	16,0 %	21	84,0 %	
30denní mortalita	ano	1	100,0 %	0	0,0 %	0,276
	ne	7	25,0 %	21	75,0 %	

Tabulka 24. Srovnání POP a těžké POP

### 6.11. Incidence POP u pacientů po stabilizaci hrudní stěny a po resekci plicní

Fisherovým přesným testem byl prokázán statisticky významný rozdíl,  $p = 0,011$  mezi četností výskytu POP u pacientů po resekci plic (N 120, POP 29) a stabilizaci hrudní stěny (N 52, POP 4), viz tabulka č 25.

			pneumonie		Total
			ano	ne	
Pacienti 1,00	Count	4	48	52	
	%	7,7%	92,3%	100,0%	
2,00	Count	29	91	120	
	%	24,2%	75,8%	100,0%	
Total	Count	33	139	172	
	%	19,2%	80,8%	100,0%	

1,00 count – pacienti po stabilizaci hrudní stěny bez výkonu na plíci

2,00 count – pacienti po resekci plic

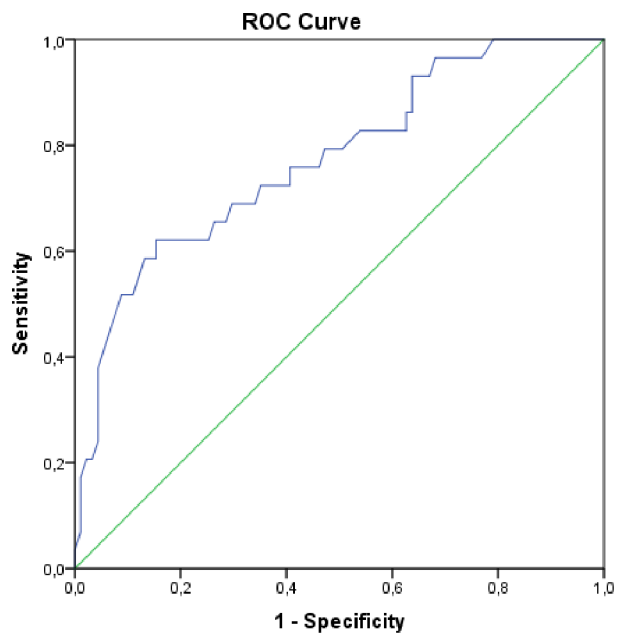
Tabulka 25. Incidence POP u pacientů po stabilizaci hrudní stěny a po resekci plicní

### 6.12. Senzitivita a specifická CRP a RTG snímku hrudníku

Určení specifity a senzitivity a cut-off hodnoty CRP pro vznik POP pomocí ROC analýzy. Viz graf č. 10. Area under the curve (AUCA) je 0,773 95 % CI (0,673-0,874) test je dobrý, akceptovatelný.

Optimální cut-off hodnota pro vznik POP pomocí CRP je 162,4, kdy je senzitivita 62 % a specifická 84,6 %. Viz tabulka č. 26.

Pomocí mnohorozměrné logistické regrese bylo spočítáno OR = 15,390 95 % CI (5,611-42,209),  $p < 0,0001$ , což lze hodnotit: pokud má pacient suspektní RTG, pak má 15,4x větší šanci mít pneumonii. Viz tabulka č. 27. Kde je tab. č. 27.



Diagonal segments are produced by ties.

Graf 10. ROC křivka

### Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s):

Positive if Greater Than or Equal To <sup>a</sup>	Sensitivity	1 - Specificity
9,000	1,000	1,000
12,500	1,000	,989
15,500	1,000	,978
16,500	1,000	,967
18,000	1,000	,956
20,500	1,000	,923
23,500	1,000	,912
26,450	1,000	,901
29,950	1,000	,879
32,850	1,000	,868
35,600	1,000	,857
38,250	1,000	,835
39,500	1,000	,824
41,500	1,000	,791
43,350	,966	,769
44,000	,966	,747
44,500	,966	,725
45,250	,966	,714
47,900	,966	,692
52,000	,966	,681

54,300	,931	,670
55,300	,931	,648
57,550	,931	,637
59,550	,862	,637
62,450	,862	,626
67,450	,828	,626
70,400	,828	,615
72,850	,828	,604
75,450	,828	,593
77,000	,828	,582
79,000	,828	,571
83,500	,828	,560
88,500	,828	,538
90,450	,793	,505
93,350	,793	,495
95,950	,793	,473
96,800	,759	,462
97,650	,759	,440
98,750	,759	,429
101,250	,759	,407
103,350	,724	,407
104,350	,724	,385
105,250	,724	,363
106,700	,724	,352
108,350	,690	,341
110,000	,690	,330
113,500	,690	,319
118,000	,690	,308
120,250	,690	,297
120,750	,655	,286
121,350	,655	,275
123,150	,655	,264
132,100	,621	,253
143,600	,621	,231
152,750	,621	,220
157,950	,621	,209
158,500	,621	,198
160,000	,621	,187
161,650	,621	,176
162,400	,621	,154
166,250	,586	,154
172,200	,586	,143
176,800	,586	,132
180,000	,552	,121
180,900	,517	,110
182,500	,517	,088
186,550	,483	,077
190,350	,448	,066
198,900	,414	,055
207,950	,379	,044
214,600	,345	,044



222,200	,276	,044
228,050	,241	,044
231,750	,207	,033
236,450	,207	,022
252,800	,172	,011
265,500	,138	,011
271,050	,103	,011
286,250	,069	,011
320,700	,034	0,000
346,000	0,000	0,000

Tabulka 26. Koordináty křivky CRP

			Pneumonie		Total
			ano	Ne	
RTG suspekce na pneumonii	Ano	Count	19	10	29
		%	65,5 %	34,5 %	100,0 %
	Ne	Count	10	81	91
		%	11,0 %	89,0 %	100,0 %
Total		Count	29	91	120
		%	24,2 %	75,8 %	100,0 %

Tabulka 27. Mnohorozměrná logistická regrese suspektního RTG snímku k POP

## 7. Diskuse

POP po operacích plic jsou nejdůležitějším faktorem ovlivňujícím mortalitu a morbiditu nemocných, zásadně prodlužují délku hospitalizace a zvyšují finanční náklady, a to nejen v České republice, ale i ve světě [136]. Přes enormní pokrok v medicíně se jejich četnost, ale i závažnost po mnoho desetiletí prakticky nemění [1]. Jako hlavní důvod bývá uváděn fakt, že většina POP vzniká jako endogenní infekce, tedy aktivací mikroorganismů již přítomných v DCD [137].

Prezentovaná disertační práce přináší prospektivní epidemiologická data z jednoho centra za období 36 měsíců. Shromáždila úplná data u 120 pacientů indikovaných k plicní resekci z neinfekční indikace (v naprosté většině případů šlo o resekalbní bronchogenní karcinom). U těchto nemocných mapovala kolonizaci DCD před operací, perioperačně a pooperačně. Identifikace mikrobů probíhala pomocí spektrofotometrické metody detekce bakteriální DNA. Studie dále hodnotila průběh a vztahy mezi POP a kolonizací DCD.

Lékařské učebnice nadále uvádění, že DCD jsou sterilní, toto dogma však prakticky vždy bývá uváděno bez citací a argumentů [71]. Nabízí se tak Hitchensonův argumentační princip neboli Hitchensova břitva - „Co lze tvrdit bez důkazů, lze odmítnout bez důkazů“, vždyť prakticky nikde na zemi není tak extrémní prostředí (z hlediska teploty, pH, slanosti nebo nedostatku živin aj.) aby nebylo možno detekovat mikrobiální osídlení. Navíc jen několik centimetrů pod silně kolonizovaným lidským hltanem volně přechází teplá, vlhká sliznice do průdušnice a DCD. Přesto je dogma sterility DCD značně „zakořeněno“ mezi laickou i odbornou veřejností. Vzniklo přes 30 vědeckých publikací, které na základě moderních mikrobiologických metod detekovali mikroorganismy v DCD u zdravých jedinců a přes 20 studií mapujících osídlení DCD u pacientů s onemocněním DCD. Tyto studie nezvratně potvrzují kolonizaci DCD [71].

V našem souboru mělo kolonizované DCD předoperačně nebo perioperačně skoro 65 % pacientů. Již v roce 1997 tým pod vedením doktora Caballa prokázal kolonizaci DCD u resekabilních pacientů s karcinomem plic u 42 %, podobné výsledky o pět let později prezentuje Ioanas 41 % [8, 138]. V roce 2005 profesor Belda publikuje práci, ve které je v souboru 78 pacientů kolonizováno 83 % pacientů [9]. Recentní studie doktora Jelmera či Howitta opět reportuje o 48 % resp. 59 % kolonizaci DCD u resekabilních pacientů s karcinomem plic [139, 140].

Hlavní vědecký fokus již dnes není veden, jestli, ale čím jsou DCD osídleny a jaké jsou vztahy mezi mikroorganismy a makroorganismem. Přes 60 % našich nemocných bylo kolonizováno potenciálně patogenní organismy (PPM). Studií zabývajících se osídlení DCD u pacientů s karcinomem plic není mnoho. Některé jsou limitované tím, že nerozlišují na PPM a non PPM a omezují se pouze na výčet kolonizujících druhů. Přesto jsou jejich výsledky principiálně ve shodě s našimi. [8, 139, 140]. Jistou výjimku představuje práce Beldi, která reportuje, že skoro 50 % pacientů (kde N je 78) bylo kolonizováno non – PPM, a to především *Streptococcus viridans* [9]. V našich výsledcích bylo zaznamenáno pouze 5,1 % nemocných, kteří byli kolonizováni komenzálními bakteriemi- (skupina non – PPM).

Přes relativně vysokou koncentraci, většinou potenciálně patogenních mikroorganismů v DCD (za pat. kolonizaci byly brány hodnoty  $\geq 10^4$  CFU/ml u bronchoalveolární laváže či aspirace a  $\geq 10^5$  CFU/ml v případě endotracheálního sekretu) se ve shodě s jinými autory nepodařilo dokázat klinický dopad osídlení DCD [7,8,9,48]. Nebyl též prokázán rozdíl v hladinách zánětlivých parametrů (CRP, WBC) v den operace či 3. pooperační den mezi skupinami kolonizovaných a nekolonizovaných pacientů.

V naší sestavě byla v předoperačních či perioperačních izolátech nejčastěji identifikována *Klebsiella pneumoniae* (16,4 %), *E. Coli* (15 %) a *H. influenzae* (11 %). Dva problematické kmeny (*Pseudomonas auriginosa* a *Stafylococcus aureus*), byli detekováni

v 9,6 % resp. 8,2 %. Více jak dva PPM (polymikrobie) byly identifikovány u 13,7 %. Gram negativní bakterie kolonizovalo 74 % našich pacientů, gram pozitivní bakterie pak 26 % pacientů.

Většina autorů (např. Belda a kol. či Sok a kol.) prezentuje vyšší podíl G+ bakterií kolonizujících DCD [9]. Jistou paralelu v nižším zastoupení G+ bakteriích v DCD můžeme najít u HAP. V její patogenezi dle doktora Herkela a kol. mají gram-pozitivní bakterie v České republice (na rozdíl od publikovaných údajů ze zahraničí) méně významné postavení [141].

Za předpokladu, že většina POP je endogenní, a že DCD jsou ve vysoké frekvenci osídleny PPM by se nabízelo, že antibiotická profylaxe bude základním preventivním opatřením snižující výskyt POP. Bylo publikováno mnoho studií hodnotících vliv antibiotické profylaxe na výskyt POP [41-48]. Statisticky však byla prokázána pouze snížená frekvence ranných infekcí (SSI), ovlivnění incidence POP podáním antibiotické profylaxe se neprokázalo. Přesto je nepochybné, že podání antibiotik působí na kolonizující mikroby v DCD, a že její role musí být nadále zkoumána [142]. I proto vznikla v roce 2016 nezávislá Globální aliance pro infekce v chirurgii (GAIS). Jejím hlavním úkolem je shromažďovat a analyzovat data z celého světa a na základě těchto pak stanovit platné standardy pro infekční komplikace v chirurgii. V jejich doporučeních z roku 2019 uvádí, že antibiotikum podávané v profylaktickém režimu by mělo být účinné proti aerobním i anaerobním patogenům, které s největší pravděpodobností kontaminují chirurgické pole, tj. proti grampozitivním kmenům osídlujícím kůži a proti flóře jež kolonizuje naříznutou sliznici [143].

Hlavním cílem antibiotické profylaxe nadále zůstává snížení frekvence SSI. Tato doporučení již dávají jistý „manévrovací“ prostor ve zvolení antibiotické profylaxe u kolonizovaných a nekolonizovaných pacientů (k tzv. individualizované ATB léčbě).

Standardem však zůstává vypracování pokynů pro antibiotickou profylaxi pro jednotlivý chirurgický zákrok, jež vycházející z předpokládaných patogenů SSI a místní epidemiologické situace v nemocničním zařízení. Role kolonizace DCD v antibiotické profylaxi POP zůstává nejasná [48]. V našem souboru bylo vycházeno z doporučení Ústavu Mikrobiologie FNOL (u nemocných před nitrohrudní operací byl podáván v profylaxi Ampicilin/sulbaktam, resp. Ciprofloxacin 400mg). [136]. Tato antibiotická profylaxe byla vysoce účinná proti mikroorganismům kolonizujících DCD (92,7 %), primární rezistence byla zjištěna pouze u 8 % nemocných (kandidová kolonizace) a získaná rezistence pak 1,3 % (MRSA). K podobným závěrům dochází např. Ioanas, který u 41 pacientů našel tři (7 %) mikrobiální druhy rezistentní na běžná ATB [138]. K vysoké citlivosti kolonizovaných mikroorganismů k antibiotické profylaxi může napovídat i fakt, že byla potvrzena před/perioperační kolonizace u 64,2 % pacientů a pouze u 24,7 % pacientů pooperačně. Při

vysoké prevalenci (40-83 %) patologické kolonizace u pacientů s plicním karcinomem je nasnadě, že plicní karcinom násobně zvyšuje vznik patologické kolonizace [144]. V našem souboru bylo dále statisticky významné kouření, které zvyšovalo šanci výskytu patologické kolonizace 2,4krát, předchozí onkologická léčba zvyšovala toto riziko skoro 3x. Další zmiňované rizikové faktory (CHOPN, obezita, FEV<sub>1</sub> <80 %) pro bakteriální kolonizaci nebyli statisticky nepotvrzeny.

POP byla v našem souboru zaznamenána u 24,2 % pacientů. Jedná se relativně o vysokou incidenci. Stolz ve své knize o komplikacích v plicní chirurgii udává průměrnou incidenci POP mezi 10-15 % [145]. Recentních publikace ji prezentují v rozmezí 3-25 % [6,7]. Jistě, že za takto široké rozmezí z velké části může design studií (různá stadia onemocnění, předchozí onkologická léčba, závažnost komorbidit, rozsah operace aj.). Dalším a neméně důležitým faktorem bude složitá diagnostika POP, zvláště v iniciálních stádiích onemocnění [12]. Celosvětovým trendem v antibiotické terapii POP je rychlá razantní empirická léčba, se stejně razantní deescalací po získání etiologického agens a jeho citlivosti k ATB [84]. Klíčem k úspěšné léčbě je tedy časový faktor zahájení účinné antibiotické léčby. Stejně tak rychlá a relativně těsná musí být diagnostika POP.

Přesto, že CRP není některými autory přijímán jako spolehlivý diagnostický marker POP [96], bylo v naší studii prokázáno, že při správné interpretaci může jít o dobrý, akceptovatelný ukazatel (AUCA je 0,773 95 %). Jako optimální cut – off hodnota pro vznik POP pomocí hladiny CRP byla stanovena hodnota 162,4 (při senzitivitě 62 % a specifitě 84,6 %). Při suspektním RTG snímku hrudníku se zánětlivé infiltrace měl v našem souboru pacient 15,4x větší šanci mít POP.

Důležitým ukazatelem POP je její průběh, Vanamail ve své studii z roku 2019 uvádí, že lehkou POP mělo 52 % a těžkou POP mělo 48 % pacientů [146]. V našem souboru byla lehká POP, tj. bez nutnosti podpory respirační či oběhové a nutnosti hospitalizace na JIP přítomna u 72 %. Hospitalizace těchto nemocných se prodloužila o 1,2 dny oproti skupině pacientů bez POP. Žádný z pacientů z lehkou POP nemusel být rehospitalizován. Těžká POP se vyvinula v 28 %. Ze souboru 120 pacientů zemřel pouze jeden nemocný (0,8 %) a to právě na komplikace při těžké POP. V norské národní studii Rostada retrospektivně hodnotil soubor 2 528 pacientů s rakovinou plic po kurativní operaci provedených v Norském království mezi roky 1993-2000. V tomto souboru zemřelo 7,5 % pacientů, nejčastější příčinou úmrtí byla POP (28 %). Z těchto případů je navíc vyjmuta skupina nemocných s bronchopleurální píštělí (8 %), kdy nasedající pneumonie bývá skutečnou příčinou úmrtí u těchto pacientů [147]. Podstatně nižší mortalitu po operaci plic uvádí Watanabe, který retrospektivně hodnotil soubor pacientů po radikální resekci bronchogenního karcinomu. V souboru byla analyzována data o

3 270 po sobě jdoucích pacientech z jednoho specializovaného centra v Tokiu. Mortalita byla 1,6 %. Nejčastější příčinou úmrtí byla opět POP (69 %) [1].

Z našich pacientů s POP (N 29) bylo 84,6 % kolonizováno. 15,4 % našich pacientů naopak nemělo prokázanou kolonizaci. Přesto se neprokázal statisticky signifikantní vztah mezi kolonizací a výskytem POP. Ovšem ve skupině pacientů s těžkou POP, byli všichni pacienti kolonizováni. Podařilo se tak dokázat, že kolonizace dýchacích cest je statisticky významná pro vznik těžké POP, (p je 0,049, OR nelze spočítat, kvůli nulové četnosti). Vraťme se znovu do roku 1997 k pionýrské práci Caballa. Tato práce zkoumá odlišnosti v osídlení dýchacích cest u zdravých jedinců a pacientů s chronickým plicním onemocněním. Procentuálně vyhodnocuje frekvenci bakteriální kolonizace DCD u jednotlivých plicních onemocnění, včetně karcinomu plic. Závěrem Caballo predikuje, že znalost osídlení DCD by mohla být v budoucnu důležitá pro volbu antibiotické strategie při vzniku pneumonie [8]. O několik let později kolegium lékařů z Lublaně naopak prezentuje soubor 194 pacientů s NSCLC a konstatují, že etiologické agens POP pravděpodobně nepochází z DCD, ale z osídlení sliznic dutiny ústní, hltanu a hypofaryngu [148]. Ani Ionas ve své práci, jež mapovala a hodnotila kolonizaci DCD, nenalezl vztah mezi frekvencí pooperačních POP a bronchiálních kolonizací. V jeho souboru však bylo pouze 41 pacientů a POP se projevila jen u 5 případů (12 %) [138]. Až v roce 2008 vychází v časopise *The Annals of thoracic surgery* článek prof. Schusslera, ve kterém je kolonizace DCD statisticky významným rizikovým faktorem vzniku POP (p je 0,001 a RR je 2,54) [7]. Podobným závěrům dochází i Oor [140]. Velmi silnou korelaci mezi POP a patogenní bakteriální kolonizací dýchacích cest u karcinomu plic zaznamenal Gao. V jeho skupině 125 pacientů s NSCLC byl výskyt POP významně vyšší ve skupině s pozitivní kolonizací (26,32 %, 5/19) než ve skupině s negativní kolonizací (6,60 %, 7/106) (p =0,019). Incidence předoperační patogenní bakteriální kolonizace dýchacích cest u pacientů s NSCLC s POP byla 41,67 % (5/12). Tato hodnota byla 3,4krát vyšší než u pacientů bez POP (OR=3,363, 95 % CI: 1,467-7,711) [144].

Nejčastějšími původci POP jsou gramnegativní aerobní bakterie (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* a *Haemophilus*). Z grampozitivních bakterií je to u časných POP *Streptococcus pneumoniae*, u pozdních MRSA [7].

Etiologické agens POP bylo identifikováno u 69 % pacientů. Nejčastěji byla kultivována: *Klebsiella pneumoniae* (20,7 % + 10,3 % polymikrobie), *H. influenzae* (10,3 %), *Streptococcus Pneumoniae* a *Enterobacter* (7,2 %), *Pseudomonas auriginosa* (3,4 %). Polymikrobie byla zaznamenána u 20,7 % nemocných. Gram negativní bakterie byly prokázány v 80 %.

Ve srovnání se světovou literaturou byla zaznamenána vyšší prevalence kmenů *Klebsiella pneumoniae*, která dosáhla zmíněných 20,7 % + 10,3 % (polymikrobie)

, což odpovídá práci doktora Herkela o epidemiologii HAP z multicentrické studii z České republiky [141].

Sok a kol. uvedli, že gramnegativní patogeny byly zodpovědné za 71 % POP. Kmeny *Streptococcus* našel pouze v 10 % [148]. Naproti tomu Bernard a kol. uvedli, že druhy *Streptococcus* a *H. influenzae* byly zodpovědné za 50 % všech POP [6], Schussler a kolektiv představil výsledky, kdy prokázal *H. influenzae* ve 41,7 %, *S. pneumoniae* ve 25 %, *Enterobacter* a *Pseudomonas* byly zodpovědné za 8,7 % resp. 25 % případů [7].

Adekvátní antibiotickou léčbu dostalo 86 % našich pacientů. Stejný výsledek adekvátnosti empirické léčby u POP uvádí Kerneis. Ze souboru 1 555 pacientů, kteří podstoupili velkou plicní resekci na jednom pracovišti mělo těžkou POP 5,8 % pacientů. 30denní mortalitu uvádí v 9 %. Kritéria pro těžkou POP byla ovšem odlišná od našich [149]. Například v prospektivní studii Alvarez prezentuje 84 % adekvátnost empirické léčby na souboru 244 pacientů s HAP [151]. Mirsaeidi prezentuje data u pacientů s neadekvátní empirickou léčbou u 60 % nemocných s VAP [120]. Vliv adekvátnosti empirické antibiotické léčby na POP u pacientů po nitrobršňní operaci hodnotil i Fujita. Analyzoval soubor 7275 pacientů, kteří podstoupili intraabdominální operaci mezi roky 1998 až 2005. Mikrobiologicky potvrzenou POP mělo 101 nemocných. Pouze 50 % z nich dostalo účinnou empirickou antibiotickou (citlivou na etiologické agens). Pomocí logistické regresní analýzy bylo zjištěno, že nedostatečná počáteční antibiotická léčba byla značným rizikovým faktorem úmrtí na pooperační pneumonii (OR = 16,75) [150].

Pouze u 4 (14 %) našich pacientů musela být eskalována antibiotická léčba po získání citlivosti, což bylo hodnoceno jako neadekvátní empirická léčba. U 75 % (4/3) těchto případů se projevila těžká POP. Etiologickým agens POP byla rezistentní *Klebsiela pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* a MRSA. Mortalita ve skupině s neadekvátní empirickou léčbou byla 25 % (1/4). Jednalo se o nemocného s infekcí *Pseudomonas aeruginosa*, který byl rezistentní vůči iniciálně zvolené terapii. Právě kmeny *Pseudomonas aeruginosa* bývají jedny z nejčastějších původců (20-58 %) těžkých HAP a VAP s vysokou mortalitou 21–68 % [152,153].

U dalšího nemocného se vyvinula těžká POP při infekci *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus* a zejména jeho rezistentní forma MRSA (infekce MRSA zvyšuje až 20x úmrtnost oproti pacientům s infekcí *Staphylococcus aureus* jež je citlivý na meticilin [154]) jsou vysoce agresivní původci nozokomiálních infekcí s mortalitou 15–38 % a incidencí v 7-31 % [155,156]. Stafylokoky jsou běžnou součástí lidské mikroflóry. Nachází se zejména na kůži, v nosních dírkách, v podpaží a tříselné oblasti. Až 50 % jedinců bývá přechodně

kolonizováno, DCD jsou přechodně kolonizovány až v 20 % [155]. Infekce MRSA bývají jedny z nejobávanějších. K léčbě je obvykle nutné používat intravenózně podávaný Vankomycin, který nebývá součástí empirických antibiotických schémat. Dochází tak k prodlení v podání adekvátní antibiotické terapie se všemi neblahými důsledky, včetně zvýšení mortality [156]. Pro vysokou virulenci je nutné pacienta s MRSA izolovat na speciálně určený pokoj a dodržovat velmi přísné zásady hygieny, aby se zabránilo dalšímu šíření nebezpečného kmene. Právě množství infekcí MRSA v nemocničním zařízení se stává měřítkem úrovně epidemiologicko-hygienických opatření i ukazatelem racionální antibiotické politiky nemocničního zařízení.

V roce 2016 IDSA /ATS stanovilo hranici mezi nízkým a vysokým podílem MRSA v nemocničním zařízení na 20 % výskytu MRSA/všechny infekce Staphylococcus aureus [84]. Ioanas v práci o adekvátnosti antibiotické terapie u pacientů v intenzivní péči s HAP či VAP uvádí 16 % podíl methicilin-rezistentních izolátů Staphylococcus aureus [156]. V našem souboru byl pouze jeden pacient s MRSA (3,5 %) a jeden s Pseudomonas aeruginosa (3,5 %).

Ve všech mikrobiologicky pozitivních vzorcích u pacientů s POP byl pomocí DNA analýzy evidován jedinečný restriční profil. Neprokázala se tak klonální podobnost izolátů, což prakticky vylučuje epidemiologický výskyt POP v našem souboru, a naopak ukazuje na endogenní etiologii vzniku POP. Předpokládá se, že až 80 % HAP je způsobeno aktivací endogenní kolonizace [155]. Pro endogenní etiologii svědčí i fakt, že byl prokázán signifikantní rozdíl mezi incidencí POP u pacientů po resekci plic (manipulace s plícemi a otevření dýchacích cest) a u pacientů po stabilizaci hrudní stěny ( $p$  je 0,011). Pacient po plicní resekci měl 3,5x vyšší šanci POP oproti nemocnému po stabilizaci hrudní stěny.

Analýza výsledků citlivostí, respektive resistencí etiologického agens POP k antibiotikům nenašla antibiotické schéma pokrývající všechny jejich fenotypy. Na jejím základě je však možno doporučit guidelines IDSA /ATS z roku 2016 [84].

## 8. Závěr

Disertační práce se věnuje s mapováním a vztahy patologické kolonizace DCD a POP u pacientů s resekabilním bronchogenním tumorem. Hodnotí adekvátnost terapie POP a její průběh. Tato práce byla podpořena grantem Ministerstva zdravotnictví České republiky jako prospektivní observační studie z jednoho centra.

Ve shodě se současnými poznatky jsme prokázali vysoké (64,2 %) patologické osídlení DCD, u téměř 61 % se nám podařilo identifikovat PPM. Gram negativní bakterie kolonizovalo 71 % pacientů, nejčastěji se jednalo o *Klebsiella pneumoniae* (16,4 %), *E. Coli* (15 %), a *H. influenzae* (11 %). Na antibiotickou profylaxi (Ampicilin/sulbaktam ev. Ciprofloxacin) nebylo citlivé pouze 9,3 % mikrobiologických vzorků (kandidová a MRSA kolonizace).

Kouření a předchozí onkologická léčba zvyšovala riziko patologické kolonizace skoro 3x. POP jsme v našem souboru zaznamenali u 29 pacientů (24,2 %). Optimální cut – off hodnota CRP pro diagnózu POP byla 162,4 (při senzitivitě 62 % a specificitě 84,6 %). Při suspektním RTG snímku hrudníku měl v našem souboru pacient 15,4x větší šanci mít POP.

Z 29 pacientů s POP bylo 22 (75,8 %) pacientů kolonizováno a 7 (14,2 %) pacientů nemělo prokázanou kolonizaci. Přesto se neprokázal statisticky signifikantní vztah mezi kolonizací a výskytem POP. Ovšem ve skupině pacientů s těžkou POP, byli všichni pacienti kolonizováni. Podařilo se tak prokázat, že kolonizace dýchacích cest je statisticky významná pro vznik těžké POP, kde  $p$  je 0,049 (OR nelze spočítat, kvůli nulové četnosti).

Etiologické agens POP jsme dokázali identifikovat v 69 %, z nich byla nejčastěji kultivována *Klebsiella pneumoniae* a *H. influenzae*. V 80 % případů šlo o Gram negativní kultivace.

Pouze u 4 (14 %) našich pacientů byla neadekvátní empirická antibiotická léčba (po získání citlivosti musela být antibiotická léčba eskalována). Pacienti s prokázanou citlivostí na empirickou léčbu měli těžkou POP pouze ve 20 % případů. Pacienti, kteří měli neadekvátní léčbu, měli těžkou POP v 75 %.

Ze získaných citlivostí etiologického agens POP nelze doporučit antibiotickou léčbu, která by obsáhla všechny kmeny způsobující POP. 86 % adekvátnost empirické antibiotické POP ukazuje na vysokou účinnost navrženého referenčního postupu.

Ve všech pozitivních vzorcích našich pacientů s POP jsme pomocí DNA analýzy evidovali jedinečný restriční profil, což převážně ukazuje na endogenní etiologii vzniku POP. Klonální DNA podobnost izolátů se neprokázala a vylučuje tak epidemiologický výskyt POP



v našem souboru.

Přes prezentované výsledky nelze doporučit rutinní odběry vzorků z DCD ke kultivaci. Přesto se zdá, že předoperační a operační odběr vzorků z DCD může být přínosem v léčbě POP, zejména pak jsou-li ve vzorcích získáni rizikovní mikrobi (MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* a jiné Gram negativní bakterie). Jde často o mikroorganismy s primární nebo sekundární resistencí na antibiotickou léčbu, to v konečném důsledku znamená opoždění adekvátní antibiotické léčby, což bývá spojeno s vysokou mortalitou i morbiditou. Tyto vyšetření nezatěžují pacienta ani rozpočet zařízení, nutno ale upozornit na obezřetnou interpretaci výsledků, kdy falešně pozitivní výsledek např. MRSA může vést k přidání potenciálně nebezpečných preparátů např. Vankomycinu do terapie.

Nelze ani doporučit rutinní odběry zánětlivých markerů (CRP, interleukin 6, prokalcitonin, persepsin aj.). Nicméně jejich dynamika bývá dobrým indikátorem průběhu onemocnění. V našem zařízení dodržujeme pokyny společnosti IDSA/ATS. Nicméně se také snažíme dodržovat individualizovaný přístup k nemocnému s komplexní diagnózou (syndrom, etiologie, komorbidity, stav nemocného), uváženou interpretaci výsledků se zapojením kvalifikovaných specialistů (klinický mikrobiolog). Nelčíme totiž mikroorganismus, jeho jméno či jeho DNA/RNA. Léčíme neopakovatelnou lidskou bytost.

## 9.Souhrn

### 9.1. Název práce

Pooperační bronchopneumonie u pacientů po plicních resekcích

### 9.2. Úvod

Infekční komplikace po operacích plic jsou nejdůležitějším faktorem ovlivňujícím mortalitu a morbiditu nemocných, zásadně prodlužují délku hospitalizace a zvyšují finanční náklady.

Klinickým obrazem infekce je pooperační pneumonie /POP/ či syndrom akutní dechové tísně, popřípadě jejich komplikace v podobě pleuritidy, empyému či sepse.

Časová prodleva podání účinné antibiotické léčby zásadně zvyšuje morbiditu a mortalitu. Proto je iniciální diagnostika POP a včasné podání účinné antibiotické léčby zcela zásadní.

Diagnostika POP je v iniciálním stadiu svízelná. Typické klinické projevy pneumonie jako je zvýšená teplota (bez nebo s třesavkou a zimnicí), kašel (suchý nebo produktivní s expektorací různé kvantity a kvality), schvácenost, či dušnost různého stupně, mohou být podceněny a zaměněny za stav, za nějž je odpovědná rozsáhlá plicní operace. Neúčinná ATB na jedné straně zásadně zvyšuje mortalitu a morbiditu, na druhé straně přílišná ATB razance vede k vyšší toxicitě, superinfekci či vzniku bakteriální rezistence. V ideálním případě je ATB terapie účinná pouze na infekci vyvolávající agens. Problémem však zůstává jeho promptní a exaktní průkaz i narůstající četnost bakteriálních rezistencí.

### 9.3. Cíle práce

Cílem této disertační práce bylo mikrobiologické zmapování a posouzení role kolonizace DCD u pacientů před plicní operací pro maligní onemocnění plic.

Mikroorganismy získané z DCD před a po rozvoji infekce byly vyhodnoceny a porovnány pomocí spektrofotometrické a genové analýzy. Rovněž byla získána citlivost resp. rezistence mikroorganismů k ATB. Na základě délky hospitalizace, klinickém, laboratorním a rentgenologickém průběhu POP bylo sekundárním cílem vyhodnocení adekvátnosti antibiotické léčby, incidence, 30denní mortality a morbidity POP.

### 9.4. Materiál a metody

Do této prospektivní studie byli zařazeni všichni pacienti, kteří podstoupili elektivní resekci plic na I. chirurgické klinice Fakultní nemocnice Olomouc v době od 1. 4. 2017 - 31. 12. 2020. Vstupními kritériem byla indikace k plicní resekci pro neinfekční onemocnění u pacientů bez známek akutní infekce (klinické známky-tělesná teplota  $<37,5\text{C}$ , laboratorní známky – leukocyty v rozmezí  $4-10 \times 10^9/l.$ , C-reaktivní protein  $<20$ ; po vyloučení paraneoplastického zvýšení). Tito pacienti nesměli být v předchozích 14 dnech léčeni antibiotiky, či neužívali kortikosteroidy či jiná imunosupresiva, měli normální jaterní testy (sérový bilirubin pod  $15 \mu\text{mol/l}$ , aspartátaminotransferáza  $0,05-0,75 \mu\text{kat/l}$ , alaninaminotransferáza v rozmezí  $0,1-0,78 \mu\text{kat/l}$ ) a renálními funkce (kreatinin do  $120 \mu\text{mol/l}$ ) Po studii byli také zařazeni jen pacienti, kteří podepsali informovaný souhlas, vycházející z Helsinské deklaráce, jež byl schválen etickou komisí Fakultní nemocnice Olomouc.

Do souboru bylo zařazeno 153 pacientů. Pro neúplnost dat bylo 33 pacientů ze studie vyřazeno. Bronchoskopie s odběrem materiálu na MALDI-TOF vyšetření probíhala před operací (maximálně do 14 dnů před operací), dle standardizovaného protokolu antibiotické profylaxe Fakultní Nemocnice Olomouc dostal každý pacient 1 hodinu před operací 1,2 g Cefozolinu i.v., druhou a třetí dávku za 4 respektive 6 hodin. Pacienti alergičtí na penicilinovou řadu dostali Ciprofloxacin 400 mg i.v. hodinu před operací a pak za 4 a za 6 hodin. Po otevření hrudníku byl proveden stěr z pleurální dutiny pomocí sterilní štětičky, při přítomnosti zkaleného výpotku. Další sterilní štětičkou byl odebrán vzorek z plicního resekatu. Diagnóza postoperační pneumonie byla stanovena na základě kritérií pro nozokomiální pneumonie.

Při diagnostikované POP bylo opět odebráno sputum či sekret z hrudního drénu ev. hemokultura. Následovalo neprodlené nasazení antibiotické léčby dle předchozích výsledků identifikace mikroorganismů metodou MALDI-TOF. Pacienti, u kterých nebyla pozitivní kolonizace (identifikace mikroorganismů metodou MALDI-TOF) a u kterých byla diagnostikována POP, byli zajištěni standardní léčbou. Iniciálně empirickým nasazením ATB s korekcí dle pozdějšího mikrobiologického výsledku dle standardu FNOL. Jako adekvátní léčba byla hodnocena taková, kdy empirická antibiotická terapie byla účinná na in vitro izolovaného původce.

Pacienti byli klinicky vyšetřeni dvakrát denně, první a třetí pooperační den byla změřena hodnota C-reaktivního proteinu, krevního obrazu a byl proveden RTG hrudníku.

Práce na tomto projektu je podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892)

## 9.5. Výsledky

V našem souboru bylo prokázáno vysoké patologické osídlení DDC (64,2 %), u téměř 61 % se nám podařilo identifikovat PPM. Gram negativní bakterie kolonizovaly 71 % pacientů, nejčastěji se jednalo o *Klebsiella pneumoniae* (16,4 %), *E. Coli* (15 %) a *H. influenzae* (11 %). Až na jeden případ MRSA kolonizace a 6 pacientů s kandidovou kolonizací byly všechny další izoláty citlivé na antibiotickou profylaxi. Kouření a předchozí onkologická léčba zvyšovala riziko patologické kolonizace skoro 3x. POP jsme v našem souboru zaznamenali u 24,2 %, z těchto nemocných bylo 75,8 % pacientů kolonizováno. Statisticky signifikantní vztah mezi kolonizací a výskytem POP se však neprokázal. Podařilo se prokázat, že kolonizace dýchacích cest je statisticky významný pro vznik těžké POP, kde  $p$  je 0,049.

Etiologické agens POP jsme dokázali identifikovat v 69 %, z nichž byla nejčastěji kultivována *Klebsiella pneumoniae* a *H. influenzae*. Až v 80 % případů šlo o Gram negativní kultivace. Adekvátní antibiotickou léčbu dostalo 86 % nemocných.

Pouze u 14 % našich pacientů byla neadekvátní empirická antibiotická léčba, u 75 % z nich se vyvinula těžká POP. Jeden (0,83 %, kde N je 120) pacient na tuto těžkou POP zemřel. Neadekvátní antibiotická léčba zásadně zvyšovala morbiditu i mortalitu.

DNA analýza identifikovala jedinečný restriční profil všech mikroorganismů způsobujících POP. Z čehož lze usuzovat na endogenní etiologii vzniku POP, a z čehož lze vyloučit epidemiologický výskyt POP.

## 9.6 Závěr

Prezentovaná prospektivní práce z jednoho centra přináší u pacientů s resekabilním karcinomem plic data o kolonizaci DCD a jejich rizikových faktorech, zkoumá vztahy mezi osídlením DCD a vznikem a průběhem POP.

Výsledky prokázaly vysokou prevalenci potenciálně patologické kolonizace DCD, determinovaly rizikové faktory pro vznik této kolonizace. Na základě získaných citlivostí kolonizovaných mikroorganismů potvrdily platnost navrženého referenčního postupu antibiotické profylaxe v této skupině nemocných.

Data však nepotvrdila patologickou kolonizaci jako rizikový faktor vzniku POP. Potvrdila však kolonizaci jako rizikový faktor těžké POP. Výsledky dále předkládají epidemiologická data POP i adekvátnost empirické terapie, včetně zhodnocení navrženého referenčního postupu iniciální empirické antibiotické terapie POP.

## 9.7. Klíčová slova:

Pneumonie; Pooperační komplikace; Infekční komplikace; Resekce plíce; Antibiotická profylaxe; Antibiotická terapie

## 10. Summary

### 10.1. Title

Postoperative bronchopneumonia in patients after lung resections

### 10.2. Introduction

Infectious complications after lung surgery are the most important factor influencing the mortality and morbidity of patients, they significantly prolong the length of hospitalization and increase financial costs. The clinical picture of the infection is postoperative pneumonia / POP / or acute respiratory distress syndrome, or their complications in the form of pleurisy, empyema or sepsis.

Delayed administration of effective antibiotic therapy significantly increases morbidity and mortality. Therefore, the initial diagnosis of POP and the timely administration of effective antibiotic treatment is essential.

The diagnosis of POP is difficult at the initial stage. Typical clinical manifestations of pneumonia such as fever (without or with chills), cough (dry or productive with expectoration of varying quantity and quality), congestion, or dyspnea of varying degrees may be underestimated and mistaken for a condition responsible for extensive lung surgery. On the one hand, ineffective ATB substantially increases mortality and morbidity, but on the other hand, excessive ATB vigor leads to higher toxicity, superinfection or bacterial resistance. Ideally, ATB therapy is effective only on infection-causing agents. However, his prompt and exact proof as well as the growing frequency of bacterial resistance remain a problem.

### 10.3. Objectives of the work

The aim of this dissertation was the microbiological mapping and assessment of the role of lower respiratory tract colonization in patients before lung surgery for malignant lung disease.

Microorganisms obtained from the respiratory tract before and after the development of infection in a given patient were evaluated and compared using spectrophotometric analysis.

The secondary objective was to evaluate the adequacy of empiric treatment, incidence, 30- day mortality and morbidity of POP in patients after lung resection based on length of hospitalization, clinical, laboratory and radiological course of POP in patients with POP.

#### 10.4. Material and methods

This prospective study included all patients who underwent elective lung resection at the 1st Surgical Clinic of the Olomouc University Hospital in the period from 1 April 2017 to 31 December 2020. The entry criteria were the indication for lung resection for non-infectious diseases in patients without signs of acute infection (clinical signs-body temperature  $<37.5$  C, laboratory signs-leukocytes in the range of  $4-10 \times 10^9 / l$ ., C-reactive protein  $<20$ ; after exclusion of paraneoplastic increase). These patients were not allowed to be treated with antibiotics in the previous 14 days, or did not use corticosteroids or other immunosuppressants, had normal liver tests (serum bilirubin below  $15 \mu\text{mol} / l$ , aspartate aminotransferase  $0.05-0.75 \mu\text{kat} / l$ , alanine aminotransferase in the range of  $0.1- 0.78 \mu\text{kat} / l$ ) and renal function (creatinine up to  $120 \mu\text{mol} / l$ ) and after they have signed an informed consent based on the Declaration of Helsinki, which is approved by the Ethics Committee of the Olomouc University Hospital.

The patient population is 153. Due to incomplete data, 33 patients were excluded from the study.

Bronchoscopy with material collection for MALDI-TOF examination took place before the operation (maximum up to 14 days before the operation). According to the standardized antibiotic prophylaxis protocol of the Olomouc University Hospital, each patient received 1.2 g of Cefozolin i.v., the second and third doses in 4 and 6 hours, respectively, 1 hour before the operation. Patients allergic to the penicillin line received Ciprofloxacin 400 mg i.v. an hour before surgery and then at 4 and 6 hours. After opening the chest with a sterile brush, a pleural swab was applied in the presence of a cloudy effusion. Another sterile brush was used to sample each lung resection. The diagnosis of postoperative pneumonia was determined on the basis of criteria for nosocomial pneumonia. During the diagnosed POP, sputum or secretion was again removed from the chest drain ev. blood culture. This was followed by the immediate use of antibiotic treatment according to the previous results of the identification of microorganisms by the MALDI-TOF method. Patients in whom colonization was not positive (identification of

microorganisms by the MALDI-TOF method) and in whom we diagnose POP were provided with standard treatment. Initially empirical deployment of ATB with correction according to the later microbiological result according to the FNOL standard. Adequate treatment was evaluated when empiric antibiotic therapy was effective against at least one in vitro isolate of the pathogen.

Patients were clinically examined twice daily, and C-reactive protein, blood counts, and chest X-rays were measured on the first and third postoperative days.

Work on this project is supported by the Ministry of Health of the Czech Republic – RVO (FNOL, 00098892)

## 10.5. Results

In our group, a high pathological population of DDC was demonstrated (64.2 %), in almost 61 % we managed to identify PPM. Gram-negative bacteria colonized 71 % of patients, the most common being *Klebsiella pneumoniae* (16.4 %), *E. Coli* (15 %), and *H. influenzae* (11 %). Except for one case of MRSA colonization and 6 patients with *Candida* colonization, all other isolates were sensitive to antibiotic prophylaxis. Smoking and previous oncological treatment increased the risk of pathological colonization almost 3 times. In our group, we recorded POP in 24.2 %, and 75.8 % of these patients were colonized. However, a statistically significant relationship between colonization and the occurrence of POP was not demonstrated. It was thus possible to prove that respiratory tract colonization is statistically significant for the development of severe POP, where  $p$  is 0.049. We were able to identify the etiological agent of POP in 69 % of them, *Klebsiella pneumoniae* and *H. influenzae* were most frequently cultured. Up to 80 % of cases were Gram negative cultures. 86 % of patients received adequate antibiotic treatment.

Only 14 % of our patients had inadequate empiric antibiotic treatment, 75 % of them developed severe POP. One (0.83 % where  $N$  is 120) patient died of this severe POP. Inadequate antibiotic treatment thus fundamentally increased morbidity and mortality.

DNA analysis identified a unique restriction profile of all POP-causing microorganisms. From which we can infer the endogenous etiology of the emergence of POP, and from which

the epidemiological occurrence of POP can be ruled out.

#### 10.6. Conclusion

The presented prospective work brings in patients with resectable lung cancer data on DCD colonization and their risk factors, examines the relationships between DCD colonization and POP behavior and course. The results demonstrated a high prevalence of potentially pathological colonization of DCD, determined risk factors for the emergence of this colonization. Based on the obtained sensitivities of the colonized microorganisms, they confirmed the validity of the proposed reference procedure of antibiotic prophylaxis in this group of patients. However, the data did not confirm pathological colonization as a risk factor for the development of POP. However, it confirmed colonization as a risk factor for severe POP. The results further predict the epidemiological data of POP as well as the adequacy of empiric therapy, including the evaluation of the proposed reference procedure for the initial empiric antibiotic therapy of POP.

#### 10.7. Keywords:

Pneumonia, Postoperative complications; Infectious complications; Lung resection; Antibiotic prophylaxis; Antibiotic therapy



## 11. Seznam literatury

1. Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, Tsuchiya R. Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:999—1002.
2. Wada HT, Nakamura N, Nakamoto K, Maeda M, Watanabe Y. Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:70—3.
3. Bernard AC, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, Trastek VF, Jenkins GD, Pairolero PC. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:1076—82.
4. Doddoli C, Barlesi F, Trousse D, Robitail S, Yena S, Astoul P, Giudicelli R, Fuentes P, Thomas P. One hundred consecutive pneumonectomies after induction therapy for non-small cell lung cancer: an uncertain balance between risks and benefits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:416—25.
5. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128—37.
6. Bernard A, Ferrand L, Hagry O, Benoit L, Cheynel N, Favre JP. Identification of prognostic factors determining risk groups for lung resection. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1161—7.
7. Schussler O, Alifano M, Dermine H, et al. Postoperative pneumonia after major lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1161—9.
8. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A, Gonza´lez J, Agustí´ C, Soler N. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997;10:1137—44.
9. Belda J, Cavalcanti M, Ferrer M, Serra M, Puig de la Bellacasa J, Canalis E, Torres A. Bronchial colonization and postoperative respiratory infections in patients undergoing lung cancer surgery. *Chest* 2005;128:1571—9.

10. Ploeg AJ, Kappetein AP, van Tongeren RB, Pahlplatz PV, Kastelein GW, Breslau PJ. Factors associated with perioperative complications and long-term results after pulmonary resection for primary carcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:26–29.
11. Jones DR, Stiles BM, Denlinger CE, Antippa P, Daniel TM. Pulmonary segmentectomy: results and complications. *Ann Thorac Surg* 2003;76:343–348 [discussion 348–349].
12. Hollaus PH, Wilfing G, Wurnig PN, Pridun NS. Risk factors for the development of postoperative complications after bronchial sleeve resection for malignancy: a univariate and multivariate analysis. *Ann Thorac Surg* 2003;75:966–972.
13. Algar FJ, Alvarez A, Salvatierra A, Baamonde C, Aranda JL, Lopez-Pujol FJ. Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:201–208
14. Stamatis G, Djuric D, Eberhardt W, Pottken C, Zabora G, Fechner S, Fujimoto T. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:292–297.
15. Vaporciyan AA, Merriman KW, Ece F, Roth JA, Smythe WR, Swisher SG, Walsh GL, Nesbitt JC, Putnam JB. Incidence of major pulmonary morbidity after pneumonectomy: association with timing of smoking cessation. *Ann Thorac Surg* 2002;73:420–425 [discussion 425–426].
16. Doddoli C, Thomas P, Thirion X, Seree Y, Giudicelli R, Fuentes P. Postoperative complications in relation with induction therapy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:385–390.
17. Siegenthaler MP, Pisters KM, Merriman KW, Roth JA, Swisher SG, Walsh GL, Vaporciyan AA, Smythe WR, Putnam JB. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1105–1111 [discussion 1111–1112].

18. Uramoto H, Nakanishi R, Fujino Y, Imoto H, Takenoyama M, Yoshimatsu T, Oyama T, Osaki T, Yasumoto K. Prediction of pulmonary complications after a lobectomy in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2001;56:59–61.
19. Stephan F, Boucheseiche S, Hollande J, Flahault A, Cheffi A, Bazelly B, Bonnet F. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest* 2000;118:1263–1270.
20. Hubaut JJ, Baron O, Al Habash O, Despins P, Duveau D, Michaud JL. Closure of the bronchial stump by manual suture and incidence of bronchopleural fistula in a series of 209 pneumonectomies for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:418–423.
21. Aoki T, Yamato Y, Tsuchida M, Watanabe T, Hayashi J, Hirono T. Pulmonary complications after surgical treatment of lung cancer in octogenarians. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:662–665.
22. Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, Wain JC, Donahue DM, Moncure AC, Grillo HC. Clinical experience with carinal resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:39–52 [discussion 52–53].
23. Yano T, Yokoyama H, Fukuyama Y, Takai E, Mizutani K, Ichinose Y. The current status of postoperative complications and risk factors after a pulmonary resection for primary lung cancer: a multivariate analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:445–449.
24. Busch E, Verazin G, Antkowiak JG, Driscoll D, Takita H. Pulmonary complications in patients undergoing thoracotomy for lung carcinoma. *Chest* 1994;105:760–766.
25. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57:759–764.
26. Tedder M, Anstadt MP, Tedder SD, Lowe JE. Current morbidity, mortality, and survival after bronchoplastic procedures for malignancy. *Ann Thorac Surg* 1992;54:387–391.

27. Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF, Mountain CF, Ali MK, Smith TL, Roth JA. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1989;48:33–37.
28. Keagy BA, Lores ME, Starek PJ, Murray GF, Lucas CL, Wilcox BR. Elective pulmonary lobectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1985;40:349–352.
29. Turna A, Kutlu CA, Ozalp T, Karamustafaoglu A, Mulazimoglu L, Bedirhan MA. Antibiotic prophylaxis in elective thoracic surgery: cefuroxime versus cefepime. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:84–88.
30. Bonde P, McManus K, McAnespie M, McGuigan J. Lung surgery: identifying the subgroup at risk for sputum retention. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:18–22.
31. Jagoe RT, Goodship TH, Gibson GJ. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:936–943.
32. Beccaria M, Corsico A, Fulgoni P, Zoia MC, Casali L, Orlandoni G, Cerveri I. Lung cancer resection: the prediction of postsurgical outcomes should include long-term functional results. *Chest* 2001;120: 37–42.
33. Wang J, Olak J, Ultmann RE, Ferguson MK. Assessment of pulmonary complications after lung resection. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1444–1447.
34. Ribas J, Diaz O, Barbera JA, Mateu M, Canalis E, Jover L, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. *EurRespir J* 998;12:1429–1435.
35. Melendez JA, Barrera R. Predictive respiratory complication quotient predicts pulmonary complications in thoracic surgical patients. *Ann Thorac Surg* 1998;66:220–224.
36. Duque JL, Ramos G, Castrodeza J, Cerezal J, Castanedo M, Yuste MG, Heras F; Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogenico de la Sociedad Espanola de Neumologia y Cirugia Toracica. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study. *Ann Thorac Surg* 1997;63:944–950.

37. Harpole DH, Liptay MJ, DeCamp MM, Mentzer SJ, Swanson SJ, Sugarbaker DJ. Prospective analysis of pneumonectomy: risk factors for major morbidity and cardiac dysrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1996;61:977–982.
38. Deslauriers J, Ginsberg RJ, Piantadosi S, Fournier B. Prospective assessment of 30-day operative morbidity for surgical resections in lung cancer. *Chest* 1994;106:329S–330S.
39. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, DeCamp MM, Sugarbaker DJ. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection: importance of predicted pulmonary function. *Chest* 1994;105:753–759.
40. Bernard A, Pillet M, Goudet P, Viard H. Antibiotic prophylaxis in pulmonary surgery: a prospective randomized double-blind trial of flash cefuroxime versus forty-eight-hour cefuroxime. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:896–900.
41. Dales RE, Dionne G, Leech JA, Lunau M, Schweitzer I. Preoperative prediction of pulmonary complications following thoracic surgery. *Chest* 1993;104:155–159.
42. Wertz H, Swoboda L, Joos-Wurtemberger A, Frank U, Hasse J. Perioperative antibiotic prophylaxis in general thoracic surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992;40:326–329.
43. Krasnik M, Thiis J, Frimodt-Moller N. Antibiotic prophylaxis in noncardiac thoracic surgery: a double-blind study of penicillin vs. cefuroxime. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;25:73–76.
44. Olak J, Jeyasingham K, Forrester-Wood C, Hutter J, al-Zeerah M, Brown E. Randomized trial of one-dose versus six-dose cefazolin prophylaxis in elective general thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1991;51:956–958.
45. Aznar R, Mateu M, Miro JM, Gatell JM, Gimferrer JM, Aznar E, Mallolas J, Soriano E, Sanchez-Lloret J. Antibiotic prophylaxis in noncardiac thoracic surgery: cefazolin versus placebo. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:515–518.
46. Ilves R, Cooper JD, Todd TR, Pearson FG. Prospective, randomized, double-blind study using prophylactic cephalothin for major, elective, general thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:813–817.

47. Frimodt-Moller N, Ostri P, Pedersen IK, Poulsen SR. Antibiotic prophylaxis in pulmonary surgery: a double-blind study of penicillin versus placebo. *Ann Surg* 1982;195:444–450.
48. Nan DN, Fernandez-Ayala M, Farinas-Alvarez C, Mons R, Ortega FJ, Gonzales-Macias J, Farinas C. Nosocomial infection after lung surgery: incidence and risk factors. *Chest* 2005;128:2647–2652.
49. DUDECK, Margaret, Lindsey WEINER, Katherine ALLEN-BRIDSON, Paul MALPIEDI, Kelly PETERSON, Daniel POLLOCK, Dawn SIEVERT a Jonathan EDWARDS. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *Am J Infect Control*. 2013, 41, 1148-66. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.09.002. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019665531301153X>
50. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia: pathophysiology and host factors with focus on possible new approaches to management of lower respiratory tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18:743.
51. Brar NK, Niederman MS. Management of community-acquired pneumonia: a review and update. *Ther Adv Respir Dis*. 2011;5(1): 61–78.
52. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-332.
53. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauter S, Gibot S, Hraiech S, Jung B, Kipnis E, Launey Y, Luyt CE, Margetis D, Michel F, Mokart D, Montravers P, Monsel A, Nseir S, Pugin J, Roquilly A, Velly L, Zahar JR, Bruyère R, Chanques G. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018 Feb;37(1):83-98. doi: 10.1016/j.accpm.2017.11.006. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29155054.

54. VINCENT JL, , BIHARI DJ, SUTER PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA [online]. 1995, 274(8), 639-44 [cit. 2017-05-13]. DOI: doi:10.1001/jama.1995.03530080055041. ISSN 00987484. Dostupné z: <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/389495>
55. Yang CK, Teng A, Lee DY, Rose K. Pulmonary complications after major abdominal surgery: National Surgical Quality Improvement Program analysis. J Surg Res. 2015 Oct;198(2):441-9. doi: 10.1016/j.jss.2015.03.028. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25930169.
56. Volume 81, Number 6 June 1981 The Journal of THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY J THORAC CARDIOVASC SURG 81:813-817,1981 Original Communications Prospective, randomized, double-blind study using prophylactic cephalothin for major, elective, general thoracic operations
57. Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF, Mountain CF, Ali MK, Smith TL, Roth JA. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. Ann Thorac Surg. 1989 Jul;48(1):33-7. doi: 10.1016/0003-4975(89)90172-0. PMID: 2764597.
58. Jia C, Sun M, Wang W, Li C, Li X, Zhang X. Effect of oral plaque control on postoperative pneumonia following lung cancer surgery. Thorac Cancer. 2020 Jun;11(6):1655-1660. doi: 10.1111/1759-7714.13448. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32339413; PMCID: PMC7262942.
59. Shin J, Kunisawa S, Fushimi K, Imanaka Y. Effects of preoperative oral management by dentists on postoperative outcomes following esophagectomy: Multilevel propensity score matching and weighting analyses using the Japanese inpatient database. Medicine (Baltimore). 2019 Apr;98(17):e15376. doi: 10.1097/MD.00000000000015376. Erratum in: Medicine (Baltimore). 2019 Sep;98(37):e17243. PMID: 31027127; PMCID: PMC6831197.
60. Ishimaru M, Ono S, Matsui H, Yasunaga H. Association between perioperative oral care and postoperative pneumonia after cancer resection: conventional versus high-dimensional

propensity score matching analysis. *Clin Oral Investig*. 2019 Sep;23(9):3581-3588. doi: 10.1007/s00784-018-2783-5. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30623308.

61. Kurasawa Y, Maruoka Y, Sekiya H, Negishi A, Mukohyama H, Shigematsu S, Sugizaki J, Karakida K, Ohashi M, Ueno M, Michiwaki Y. Pneumonia prevention effects of perioperative oral management in approximately 25,000 patients following cancer surgery. *Clin Exp Dent Res*. 2020 Apr;6(2):165-173. doi: 10.1002/cre2.264. Epub 2019 Dec 17. PMID: 32250567; PMCID: PMC7133725.

62 . Ferguson MK, Durkin AE. A comparison of three scoring systems for predicting complications after major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:35-42.

63. Brunelli A, Fianchini A, Xiume F, et al. Evaluation of the POSSUM scoring system in lung surgery. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:141-6.

64. Melendez JA, Carlon VA. Cardiopulmonary risk index does not predict complications after thoracic surgery. *Chest* 1998;114:69-75.

65. Jaillette E, Girault C, Brunin G, et al. Impact of tapered-cuff tracheal tube on microaspiration of gastric contents in intubated critically ill patients: a multicenter cluster-randomized cross-over controlled trial. *Intensive Care Med* 2017; 43:1562.

66. Jaillette E, Girault C, Brunin G, et al. Impact of tapered-cuff tracheal tube on microaspiration of gastric contents in intubated critically ill patients: a multicenter cluster-randomized cross-over controlled trial. *Intensive Care Med* 2017; 43:1562.

67. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005; 50:725.



68. Garrouste-Orgeas M, Chevret S, Arlet G, et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1647.
69. Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D. et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 8, 103 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
70. Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 2010;5(1):e8578. Published 2010 Jan 5.  
doi:10.1371/journal.pone.0008578
71. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol* 2016; 78:481.
72. Bartlett JG, Gorbach SL. The triple threat of aspiration pneumonia. *Chest* 1975; 68:560.
73. Finegold SM. Aspiration pneumonia. *Rev Infect Dis* 1991; 13 Suppl 9:S737.
74. Lorber B, Swenson RM. Bacteriology of aspiration pneumonia. A prospective study of community- and hospital-acquired cases. *Ann Intern Med* 1974; 81:329.
75. Yamashita Y, Kohno S, Tanaka K, et al. [Anaerobic respiratory infection--evaluation of methods of obtaining specimens]. *Kansenshogaku Zasshi* 1994; 68:631.
76. Fletcher EC, Mohr JA, Levin DC, Flournoy DJ. Bronchoscopic diagnosis of pulmonary infections. Comparison of protected-specimen brush and cytology brush with lung aspirates. *West J Med* 1983; 138:364.
77. Brook I, Finegold SM. Bacteriology of aspiration pneumonia in children. *Pediatrics* 1980; 65:1115.
78. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infection of the lung. *Anaerobe* 2012; 18:235.

79. Takayanagi N, Kagiya N, Ishiguro T, et al. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess. *Respiration* 2010; 80:98.
80. SHEELEY, Liz. Antibiotic resistance without the antibiotics. *phys.org* [online]. 2018-11-09 [cit. 2021-05-15]. Dostupné online
81. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol* 2016; 78:481.
82. Montravers P, Veber B, Auboyer C, Dupont H, Gauzit R, Korinek AM, Malledant Y, Martin C, Moine P, Pourriat JL. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study. *Crit Care Med*. 2002 Feb;30(2):368-75. doi: 10.1097/00003246-200202000-00017. PMID: 11889312.
83. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med* 2004; 117:305.
84. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 2:S27.
85. Long L, Zhao HT, Zhang ZY, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96:e5713.
86. Staub LJ, Mazzali Biscaro RR, Kaszubowski E, Maurici R. Lung Ultrasound for the Emergency Diagnosis of Pneumonia, Acute Heart Failure, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease/Asthma in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Emerg Med* 2019; 56:53.

87. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54:867.
88. Reimer LG, Carroll KC. Role of the microbiology laboratory in the diagnosis of lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1998; 26:742.
89. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994; 18:501.
90. Cho MC, Kim H, An D, et al. Comparison of sputum and nasopharyngeal swab specimens for molecular diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila*. *Ann Lab Med* 2012; 32:133.
91. van der Eerden MM, Vlaspoolder F, de Graaff CS, et al. Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:241.
92. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010; 50:202.
93. Takakura Y, Hinoi T, Egi H, et al. Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398:833.
94. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:102.
95. Luyt CE, Combes A, Reynaud C, et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2008; 34:1434.
96. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 31:356.
97. Mikkelsen ME, Shah CV, Scherpereel A, et al. Lower serum

endocan levels are associated with the development of acute lung injury after major trauma. *J Crit Care* 2012;27:522.

98. Palud A, Parmentier-Decrucq E, Pastre J, et al. Evaluation of endothelial biomarkers as predictors of organ failures in septic shock patients. *Cytokine* 2015;73:213–8.

99. Hardt J, Pilz L, Magdeburg J, et al. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for increased high-grade morbidity after elective rectal cancer resection. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:1439-46

100. Li P, Li J, Lai Y, Wang Y, Wang X, Su J, Che G. Perioperative changes of serum albumin are a predictor of postoperative pulmonary complications in lung cancer patients: a retrospective cohort study. *J Thorac Dis* 2018;10(10):5755-5763. doi: 10.21037/jtd.2018.09.113

101. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients-a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2020; 46:1170.

102. Fàbregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54:867.

103. Singh N, Falestiny MN, Rogers P, Reed MJ, Pularski J, Norris R, Yu VL. Pulmonary infiltrates in the surgical ICU: prospective assessment of predictors of etiology and mortality. *Chest*. 1998 Oct;114(4):1129-36. doi: 10.1378/chest.114.4.1129. PMID: 9792588.

104. Deslauriers J, Aucoin A, Gregoire J. Postpneumonectomy pulmonary edema. *Chest Surg Clin N Am* 199 8;8(3):611–31 [ix].

105. Deb S, Fonseca P. Respiratory distress following pneumonectomy. *Chest* 1999;116(5):1461–3.

106. Swanson JM, Wells DL. Empirical Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia. *Antibiotics (Basel)* 2013; 2:339.
107. Paul M, Shani V, Muchtar E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4851.
108. Baker AM, Meredith JW, Chang M, et al. Bronchoscopically guided management of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2003; 10:7.
109. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, et al. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med* 2020; 46:225.
110. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e61.
111. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, et al. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e202899.
112. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma* 2009; 66:1343.
113. Niederman MS, Soulountsi V. De-escalation therapy: is it valuable for the management of ventilator-associated pneumonia? *Clin Chest Med* 2011; 32:517.
114. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal  $\beta$ -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:108.

115. Paul M, Shani V, Muchtar E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4851.
116. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 2009; 34:1364.
117. Rello J, Rué M, Jubert P, et al. Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med* 1997; 25:1862.
118. Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93:318.
119. Kollef KE, Schramm GE, Wills AR, et al. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Chest* 2008; 134:281.
120. Mirsaeidi M, Peyrani P, Ramirez JA, Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators. Predicting mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: The APACHE II score versus the new IBMP-10 score. *Clin Infect Dis* 2009; 49:72.
121. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304.
122. Howell MD, Davis AM. Management of Sepsis and Septic Shock. *JAMA* 2017; 317:84
123. Bateman RM, Sharpe MD, Jagger JE, Ellis CG, Solé-Violán J, López-Rodríguez M, Herrera-Ramos E, Ruíz-Hernández J, Borderías L, Horcajada J et al. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. *Crit Care*. 2016 Apr 20;20(Suppl 2):94. doi: 10.1186/s13054-016-1208-6. Erratum in: *Crit Care*. 2016 Oct 24;20:347. PMID: 27885969; PMCID: PMC5493079.

124. The Registry of the Extracorporeal Life Support Organization. [www.else.org](http://www.else.org) (Accessed on October 09, 2015).
125. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301
126. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124.
127. Ismail F, Mackay WG, Kerry A, et al. The accuracy and timeliness of a Point Of Care lactate measurement in patients with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015; 23:68.
128. Singer AJ, Taylor M, LeBlanc D, et al. ED bedside point-of-care lactate in patients with suspected sepsis is associated with reduced time to iv fluids and mortality. *Am J Emerg Med* 2014; 32:1120.
129. Hanke I, Kysela P, Benda P, Hanslianová M. Zkušenosti s léčbou empyému hrudníku během sedmiletého období [Experience with treatment of thoracic empyema during seven years period]. *Rozhl Chir.* 2007 Jul;86(7):355-8. Czech. PMID: 17879711.
130. Allewelt M, Schüler P, Bölcskei PL, et al. Ampicillin + sulbactam vs clindamycin +/- cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:163-70.
131. Mueller PR, Berlin L. Complications of lung abscess aspiration and drainage. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1083-
132. Shlomi D, Kramer MR, Fuks L, et al. Endobronchial drainage of lung abscess: the use of laser. *Scand J Infect Dis* 2010;42:65-8.

133. Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti. Tabulky zlomů pro interpretaci MIC a průměrů zón. Verze 6.0, 2016. <http://www.eucast.org>."
134. Htoutou Sedláková M, Hanulík V, Chroma M, et al.: Fenotypová detekce širokospektrých beta-laktamáz v mikrobiologické praxi. *Med Sci Monit* 2011;17:BR147-152.
135. Chroma M, Kolar M: Genetické metody detekce antibiotické rezistence: zaměření na širokospektrální  $\beta$ -laktamázy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacký Olomouc Czech Repub* 2010;154:289-296.
136. Hanuliak J, Szkorupa M, Chudáček J, Klos D, Gregořík M, Řezáč T, Stašek M. Antibiotic therapy of postoperative bronchopneumonia in patients after lung resections - single-site experience. *Rozhl Chir.* 2022 Spring;101(4):168-175. English. doi: 10.33699/PIS.2022.101.4.168-175. PMID: 35623898.
137. Kolář M. Principles of antibiotic therapy. *Rozhl Chir.* 2019 Spring;98(4):137-144. English. PMID: 31159546.
138. Ioanas M, Angrill J, Baldo X, Arancibia F, Gonzalez J, Bauer T, Canalis E, Torres A. Bronchial bacterial colonization in patients with resectable lung carcinoma. *Eur Respir J.* 2002 Feb;19(2):326-32. doi: 10.1183/09031936.02.00236402. PMID: 11866014.
139. Howitt SH, Blackshaw D, Fontaine E, Hassan I, Malagon I. Comparison of traditional microbiological culture and 16S polymerase chain reaction analyses for identification of preoperative airway colonization for patients undergoing lung resection. *J Crit Care.* 2018 Aug;46:84-87. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.04.013. Epub 2018 Apr 28. PMID: 29758450.
140. Oor JE, Daniels JM, Debets-Ossenkopp YJ, de Lange-de Klerk ES, Oosterhuis JW, Dickhoff C, Hartemink KJ. Bronchial colonization and complications after lung cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2016 Sep;401(6):885-92. doi: 10.1007/s00423-016-1487-z. Epub 2016 Aug 2. PMID: 27485548.
141. Herkel T, Uvizl R, Doubravska L, Adamus M, Gabrhelik T, Htoutou Sedlakova M, Kolar M, Hanulik V, Pudova V, Langova K, Zazula R, Rezac T, Moravec M, Cermak P, Sevcik P, Stasek J, Malaska J, Sevcikova A, Hanslianova M, Turek Z, Cerny V, Paterova P.



Epidemiology of hospital-acquired pneumonia: Results of a Central European multicenter, prospective, observational study compared with data from the European region. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016 Sep;160(3):448-55. doi: 10.5507/bp.2016.014. Epub 2016 Mar 17. PMID: 27003315.

142. Sartelli, M., Labricciosa, F.M., Coccolini, F. *et al.* It is time to define an organizational model for the prevention and management of infections along the surgical pathway: a worldwide cross-sectional survey. *World J Emerg Surg* **17**, 17 (2022).  
<https://doi.org/10.1186/s13017-022-00420-4>

143. <https://infectionsinsurgery.files.wordpress.com/2019/02/prophylaxis-principles-1-1.pdf>

144. Gao K, Lai Y, Huang J, Wang Y, Wang X, Che G. [Preoperative Airway Bacterial Colonization: the Missing Link between Non-small Cell Lung Cancer Following Lobectomy and Postoperative Pneumonia?]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2017 Apr 20;20(4):239-247. Chinese. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.04.03. PMID: 28442012; PMCID: PMC5999674.

145. STOLZ, Alan J. a Pavel PAFKO. *Komplikace v plicní chirurgii.* Praha: Grada, 2010. ISBN 978-80-247-3586-3. (SVKUL; N219231)

146. Vanamail PV, Dash R, Balakrishnan K. A retrospective analysis of the presentation, outcomes and determinants of severity of postoperative pneumonia in upper abdominal oncological surgeries. *Indian J Respir Care* 2020;9:52-7

147. Rostad H, Naalsund A, Jacobsen R, Strand TE, Norstein J. *Arsaker til mortalitet etter reseksjon for lungekreft [Causes of postoperative mortality after lung cancer surgery].* *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2004 Feb 5;124(3):313-5. Norwegian. PMID: 14963498.

148. Sok M, Dragas AZ, Erzen J, Jerman J. Sources of pathogens causing pleuropulmonary infections after lung cancer resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Jul;22(1):23-7; discussion 27-9. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00244-0. PMID: 12103368.

149. Kernéis S, Blanc K, Caliez J, Canoui E, Loubinoux J, Gauzit R, Nguyen YL, Casetta A, Lefebvre A, Regnard JF, Bouam S, Alifano M, Rabbat A. Epidemiology and Appropriateness of Antibiotic Prescribing in Severe Pneumonia After Lung Resection. *Ann Thorac Surg.* 2019

Jul;108(1):196-202. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.072. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30853591.

150. Fujita T, Ishida Y, Yanaga K. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on outcome of postoperative pneumonia. *Langenbecks Arch Surg.* 2008 Jul;393(4):487-91. doi: 10.1007/s00423-007-0271-5. Epub 2008 Jan 5. PMID: 18176815.

151. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan JM, Quintana E, Sanz-Rodriguez C; ADANN Study Group. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006; 10(3):78.

152. Hortal J, Muñoz P, Cuerpo G et al. Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. The European Study Group of Nosocomial Infections, the European Work Group of Cardiothoracic Intensivists. *Crit Care.* 2009;13(3):80.

153. Crouch Brewer S, Jones CB, Leeper KV et al. Ventilator – associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* *Chest* 1996;109(4):1019-1029.

154. Rello J, Torres A, Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas A, Rodriguez-Roisin R. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. Comparison of methicillin-resistant and methicillin-sensitive episodes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Dec;150(6 Pt 1):1545-9. doi: 10.1164/ajrccm.150.6.7952612. PMID: 7952612.

155. Hanulík V, Uvízl R, Husičková V et al. Bakteriální původci pneumonií u pacientů v intenzivní péči. *Klin Mikrobiol Inf Léč.* 2011; 17(4): 135–140.

156. Paling FP, Hazard D, Bonten MJM, et al. Association of *Staphylococcus aureus* Colonization and Pneumonia in the Intensive Care Unit. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2012741. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.12741

157. Ioanas M, Cavalcanti M, Ferrer et al. Hospital-acquired pneumonia: coverage and treatment adequacy of current guidelines. *Eur Respir J.* 2003 Dec;22(6):876-82.

## 12. Seznam použitých zkratek

POP – pooperační pneumonie

ATB – antibiotika

CAP – komunitní pneumonie (community-acquired pneumonia)

HAP – nozokomiální pneumonie (hospital-acquired pneumonia)

VAP – ventilátorová pneumonie (ventilator-associated pneumonia)

FEV1 – usilovně vydechnutý objem za první sekundu

DLCO – difuzní kapacita plic pro oxid uhelnatý

COVID – Coronavirus disease

UPV – umělá plicní ventilaci

IDSA – Americká společnost pro infekční nemoci

ATS – Americká hrudní společnost

DCD – dolní cesty dýchací

POSSUM – Physiological and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality and Morbidity

CRPI – The Cardiopulmonary Risk Index

CFU – jednotka tvořící kolonie

CDC – Centrum Spojených států Amerických pro kontrolu a prevenci nemocí

ECDC – Evropské středisko pro prevenci a kontrolu nemocí

MR – mikrobiální resistance

XDR – Mikroby s rozšířenou lékovou resistencí

MDR – Multidrug rezistentní mikroby

PDR – Pandrug rezistentní mikroby

CM – kritické mikroby

ICHS – Ischemická choroba srdeční

CHOPN – Chronická obstrukční plicní nemoc

SOFA – sequential organ failure assessment score

CPIS – Klinické skóre plicní infekce

LIRS – Local Inflammatory Responses

SIRS – systémová zánětlivá reakce

PMN – polymorfonuklear

PCR – polymerázová řetězová reakce

PCT – prekurzor prokalcitoninu

sTREM-1 - spouštěcí receptor exprimovaný na meylodních buňkách-1

ARDS – Syndrom akutní respirační tísně

BPF – bronchopleurální píštěl

EBM – evidence based medicine

CŽK – centrální žilní katetr

PICC – implantovaná kanyla končící v centrálním řečišti

KPR – kardiopulmonální resuscitace

ECMO – extrakorporální membránová oxygenace

ESLO – Extracorporeal Life Support Organisation

IVF – intravenózní tekutiny

NOAD – noradrenalin

SO – směrodatná odchylka

AUCA – Area under the curve

AO – Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen

PPM – Potencionálně patogenní mikroorganismy

SSI – ranné infekce

GAIS - Globální aliance pro infekce v chirurgii

## 13 Seznam tabulek, grafů a obrázků

### 13.1 Seznam tabulek

Tabulka 1. Incidence POP v čase.....	14
Tabulka 2. Skórovací systém dle Torringtona a Hendersona volně podle Stanzani 2005.....	16
Tabulka 3.CPIS skóre .....	22
Tabulka 4. Prodloužení infuzní terapie beta laktamů včetně úpravy dle clearance kreatininu	33
Tabulka 5.Rizikové faktory pro infekci vyvolanou MRB u pacientů s HAP a VAP .....	35
Tabulka 6. Empirická léčba HAP u pacientů s normální funkcí ledvin.....	36
Tabulka 7. Komplikace katetrizace centrálního žilního systému .....	38
Tabulka 8. Výhody a nevýhody jednotlivých přístupů do centrálního žilního řečiště .....	39
Tabulka 9. Závislost intenzity vazomotorické podpory na mortalitě .....	46
Tabulka 10.Rizikové faktory vzniku POP pro celý soubor .....	65
Tabulka 11. Perioperační data.....	66
Tabulka 12. Zhodnocení rizikových faktorů pro vznik POP .....	67
Tabulka 13. Porovnání přístupu operace ke vzniku POP .....	67
Tabulka 14. Hodnocení kvantitativních rizikových faktorů pro vznik kolonizace.....	70
Tabulka 15. Hodnocení kvalitativních rizikových faktorů pro vznik kolonizace.....	71
Tabulka 16. Mnohorozměrná logistická regrese vybraných prediktorů .....	72
Tabulka 17. Hodnocení vztahu kolonizace DDC a vzniku POP .....	72
Tabulka 18. Hodnocení vztahu kolonizace DDC a vzniku těžké POP .....	72
Tabulka 19. Vztah mezi kolonizovanými a nekolonizovanými pacienty a hladinou CRP a WBC 3.pooperační den.....	73
Tabulka 20. Vztah mezi kolonizovanými a nekolonizovanými pacienty s POP a hladinou CRP a WBC 3.pooperační den .....	73
Tabulka 21. Vztah necitlivosti empirické léčby ATB ke vzniku těžké pneumonie.....	76
Tabulka 22. Kvalitativní proměnné .....	76
Tabulka 23. Kvantitativní proměnné .....	77
Tabulka 24. Srovnání POP a těžké POP .....	77

Tabulka 25. Incidence POP u pacientů po stabilizaci hrudní stěny a po resekci plicní .....	78
Tabulka 26. Koordináty křivky CRP .....	81
Tabulka 27. Mnohorozměrná logistická regrese suspektního RTG snímku k POP .....	81

### 13.2 Seznam grafů

Graf 1. Závislost intenzity vazomotorické podpory na mortalitě .....	44
Graf 2. Vývojový graf.....	64
Graf 3. Preoperační kultivace .....	68
Graf 4. Peroperační kultivace .....	69
Graf 5. Postoperační kultivace .....	70
Graf 6 ATB profylaxe .....	74
Graf 7. Četnost podání jednotlivých ATB .....	74
Graf 8. Vztah jednotlivých mikrobů k citlivosti na empiricky podané ATB.....	74
Graf 9. Výsledky kultivace při POP .....	75
Graf 10. ROC křivka.....	79

### 13.3 Seznam obrázků

Obrázek 1. Role rezistentních organismů .....	20
Obrázek 2. Role infekce v rozvoji SIRS volně dle Dunneho 2015 .....	24
Obrázek 3. RTG snímek pneumonie.....	25
Obrázek 4. Živné pudy.....	27
Obrázek 5. RTG hrudníku, výpotek kategorie I .....	47
Obrázek 6. RTG hrudníku, výpotek kategorie II .....	47
Obrázek 7. RTG hrudníku, výpotek kategorie III.....	48
Obrázek 8. RTG hrudníku, výpotek kategorie IV.....	48

Obrázek 9. CT hrudníku, plicní absces .....	51
Obrázek 10. Anatomické typy nestabilního hrudníku .....	53
Obrázek 11. Možnosti rekonstrukce hrudní stěny volně podle Wee, 2015 .....	54
Obrázek 12. Možnosti rekonstrukce hrudní stěny .....	55
Obrázek 13. Možnosti rekonstrukce hrudní stěny .....	55
Obrázek 14. Možnosti rekonstrukce hrudní stěny .....	56
Obrázek 15. Možnosti rekonstrukce hrudní stěny .....	56
Obrázek 16. Možnosti rekonstrukce hrudní stěny .....	57
Obrázek 17. Možnosti rekonstrukce hrudní stěny .....	57
Obrázek 18. Informovaný souhlas pacienta .....	60

## 14. Anotace disertační práce

**Název práce:** Pooperační bronchopneumonie u pacientů po plicních resekcích

**Title:** Postoperative bronchopneumonia in patients after lung resections

**Autor:** MUDr., MDDr. Jan Hanuliak

**Vedoucí práce:** MUDR. Marek Szkorupa Ph.D.

**Pracoviště:** Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci  
I. Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

**Přednosta:** MUDr. JUDr. Dušan Klos Ph.D., LL.M.

Počet stran: 120

Rok ukončení: 2022

**Klíčová slova:** Pneumonie; Pooperační komplikace; Infekční komplikace; Resekce plíce; Antibiotická profylaxe; Antibiotická terapie

**Keywords:** Pneumonia; Postoperative complications; Infectious complications; Lung resection; Antibiotic prophylaxis; Antibiotic therapy