

МІКРОБНА ФЛОРА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Валерій Бойко^{1,2}, Володимир Ткаченко^{2,3},
Анастасія Сочнєва³, Василь Кріцак^{2,3},
Дмитро Мінухін¹, Денис Євтушенко¹,
Володимир Ткаченко³,
Володимир Пономарьов³, Валерія Пономарьова³

¹Харківський національний медичний університет,
Харків, Україна

²Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т.
Зайцева НАМН України, Харків, Україна

³Навчально-науковий медичний інститут
Національного технічного університету
«Харківський політехнічний інститут», Харків,
Україна

Актуальність теми

Аналіз літературних даних за період 2016 - 2025 років показав ряд робіт, в яких описано мікробіологічні дослідження матеріалу з плевральної порожнини, змивів з легенів та бронхів, мокротиння та пунктів у пацієнтів з гострими гнійно-деструктивними захворюваннями, такими як емпієма, абсцес, піопневмоторакс тощо.

Багато статей, серед яких є систематичні огляди та великі клінічні дослідження, містять не тільки інформацію щодо матеріалу дослідження, діагнозу пацієнта, методів мікробіологічних випробувань, а і представлено детальний перелік збудників захворювань (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., анаеробні мікроорганізми). Окремі публікації мають точні числові дані та наведені відсоткові значення кількості виділених мікроорганізмів, детально описано методи дослідження, включаючи середовища, на які здійснювали посів. Переважна більшість робіт проведена закордонними науковцями. Навіть є публікації, в яких представлено обстеження «здорових» волонтерів щодо мікробіологічних досліджень нижніх дихальних шляхів. Завдяки цьому у здорових людей показана наявність мікробіоти: часто виявлялися роди *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella* [1].

В систематичному огляді Hassan et al. зібрано дані з 75 опублікованих робіт, представлена підсумкова база ≈10 241 пацієнтів, згадується загальна кількість ≈ 6202 ізолятів. Матеріалами досліджень були посіви плеврального вмісту та плевральна рідина. Проведені мікробіологічні дослідження шляхом культивування показали 44 % негативних зразків та 56 % позитивних культур: *Staphylococcus aureus* ≈ 20,7 % від усіх ізолятів, *Streptococcus anginosus* група ≈ 18,7 %, *Pseudomonas* spp. ≈ 17,6 %, *Enterobacteriaceae* ≈ 11,9 %, *Streptococcus pneumoniae* ≈ 10,8 %, анаеробні збудники ≈ 12,1 %, полімікробні випадки (асоціації мікроорганізмів) ≈ 12,9 % [2].

В наступній роботі була досліджена плевральна рідина від 194 пацієнтів (214 проб) класичними мікробіологічними методами (посіви на живильні середовища та ідентифікація збудників та

молекулярним методом (для пневмонійного набору збудників). Серед досліджуваних осіб остаточний діагноз емпієма отримав 61 хворий із 214. У підгрупі пацієнтів з емпіємою виявлено та ідентифікованих 45 збудників, серед яких 31 анаеробний патоген, 10 грам-позитивних кокків, 4 грам-негативних палички. Як приклад конкретних видів мікроорганізмів можна привести дані однієї з таблиць : 5 *Streptococcus anginosus*, 2 *Streptococcus intermedius*, 4 *Streptococcus milleri*, 4 *Fusobacterium nucleatum*, 4 *Prevotella* spp, 1 *Staphylococcus aureus*, 1 *Pseudomonas aeruginosa*, у 2 випадках асоціації збудників [3].

Командою інших авторів проведено аналіз даних Гонконгу за період 2015 - 2022 років стосовно вивчення плевральних посівів від 1513 пацієнтів з плевральною емпіємою. Мікробіологічне дослідження плеврального вмісту дозволило ідентифікувати збудників хвороб та провести підрахунки одно- та полімікробних випадків інфікування. Так, серед 1513 пацієнтів анаеробні мікроорганізми було виділено у 371 випадках (24,5 %), серед яких 260 - це монокультури, а 111 - полімікробні асоціації, *Streptococcus anginosus* group: 340 (22,5%), *Staphylococcus aureus*: 188 (12,4%), *Streptococcus pneumoniae*: 140 (9,3%), *Enterobacteriales*: 120 (7,9%), *Klebsiella pneumoniae*: 89 (5,9%), *Pseudomonas aeruginosa*: 42 (2,8%). У статті є рік-по-року розподіл для пост- та прикоронавірусного періоду і відмічено, що кількість полімікробних випадків збудників інфекційних хвороб значно зросла у пост-COVID період [4].

Дослідження молекулярним методом (клон-бібліотечний аналіз 16S rRNA) бронхоальвеолярного лаважу від 59 пацієнтів з легеневиими абсцесами дозволило виявити 94,9% (56 із 59) позитивних зразків завдяки більшій чутливості методу для анаеробних мікроорганізмів. За молекулярним аналізом найчастішими збудниками були: *Fusobacterium* spp. - 23,7% (із 56 позитивних), *Streptococcus* spp. - 15,3%, облигатні анаероби - 42,4% [5].

Дослідження 421 випадків і аналіз 184 ізолятів, виділених із плевральної рідини від 164 пацієнтів з паропневмонічними випотами та емпіємою, стандартними методами з використанням середовищ для аеробних та анаеробних мікроорганізмів, показав наявність 31,5% стрептококів (58 із 184), 23,4% стафілококів (43 із 184), 18,5% грам-негативних бактерій (34 із 184), 10,3% анаеробних збудників (19 із 184), 9,8% асоціацій ≥ 2 ізолятів (16 пацієнтів). Авторами відмічено, що проведення посівів плевральної рідини на 5 % кров'яний агар давало значно вищий показник позитивних результатів, ніж стандартні середовища: 85,1 % проти 50,0 % у підгрупі, де проводилося порівняння [6].

Наступні автори теж дослідили 197 зразків плевральної рідини від пацієнтів з емпіємою. Мікробіологічні дослідження проводили за стандартною методикою з ідентифікацією бактерій та визначенням її чутливості до антибактеріальних препаратів. Збудниками переважно були грамнегативні мікроорганізми 79,7% (157 ізолятів із 197), серед них: *Klebsiella pneumoniae* - 18,5%, *Escherichia coli* - 12,0%, *Pseudomonas aeruginosa* -

11,0% та грампозитивні бактерії 12,2% (24 із 197), з них *Staphylococcus aureus* - 6,1%, *Enterococcus faecalis* - 2,0%. Найкращу чутливість грамнегативні бактерії мали до амікацину і тигецикліну, а грампозитивні - до лайнзоліду, тигецикліну, ванкоміцину. Встановлено резистентність *Klebsiella pneumoniae* і *E. coli* до цефалоспоринів (18,5% і 75,0%), резистентність *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* до карбапенемів - 8,0%, 13,0%, 53,0% відповідно [7].

Слід зауважити, що в сучасній літературі (особливо після 2000-х років), результати мікробіологічних досліджень зразків плевральної рідини, пунктів абсцесу у хворих з емпіємою, абсцесом представлені в якісному форматі (позитивна або негативна проба, перелік видів мікроорганізмів і їх відсоток), кількісні показники (КУО/мл) не зазначаються. В більш ранніх роботах зустрічаються загальні дані щодо кількості збудників, а саме: $\geq 10^3$ – 10^4 КУО/мл як діагностично значущий показник та критерій позитивного результату. Є одиничний клінічний приклад дослідження плевральної рідини, яка містила *S. pneumoniae* в кількості $\sim 7,0 \times 10^7$ КУО/мл. У статті описано ефективне лікування пеніциліном або цефалоспорином. Цей приклад показує можливість високого кількісного вмісту бактерій в плевральній рідині [8].

Вивчення повідомлень про мікробну флору, що є збудником гострих гнійно-деструктивних захворювань легень та плеври, свідчить про суттєву зміну видового складу визначуваних збудників [9 – 23]. За даними багатьох авторів, у цьому винні, насамперед, антибіотики, широке застосування яких призвело до значного зменшення менш патогенних мікроорганізмів, до збільшення антибіотико-резистентних форм збудників, спочатку стафілокока, а після широкого впровадження антистафілококових антибіотиків, грамнегативної та анаеробної флори. Частота виявлення анаеробів при гнійно-некротичних деструкціях легень та плеври становить від 62 % до 94 % [9 – 11].

Основними анаеробними мікроорганізмами, що виділяються при бактеріологічному дослідженні є: *Bacteroides melaninogenicus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Finegoldia magna*, *Peptostreptococcus* [12 – 15, 22, 23].

Аналіз великих оглядів й низьки окремих робіт показав широкий спектр збудників захворювань легень і плеври: часто зустрічаються *Streptococcus*, *S. aureus*, *Enterobacterales*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, відмічена полімікробність мікроорганізмів. При цьому сучасні роботи дають якісні дані стосовно видів бактерій та їх співвідношення, рідко зустрічаються конкретні дані аналізу чутливості до антибактеріальних препаратів, відсутні дані порівняння між типами біоматеріалу та цілеспрямоване анаеробне дослідження [2 – 4].

Мета даного дослідження: охарактеризувати мікробний спектр й антибактеріальну чутливість ізолятів, виділених із плевральної рідини, бронхіальних змивів, мокротиння і пунктів гнійних порожнин у пацієнтів із бронхолегеневою патологією та оцінити частку анаеробних і полімікробних інфекцій для надання рекомендацій стосовно

удосконалення терапії хворих із гнійно-деструктивними захворюваннями легень і плеври.

Матеріали та методи

Матеріали дослідження. У дослідження включено 500 хворих із бронхолегеневою патологією, що знаходилися в клініці ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України», що є клінічною базою кафедри хірургії, нормальної та топографічної анатомії Навчально-наукового медичного інституту Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» з 2008 по 2024 роки. З метою виявлення етіологічного фактору у осередку запалення, досліджували як плевральну рідину, змиви з легень – група із 238 пацієнтів (47,6%) – «умовний контроль», так і контамінований матеріал (мокрота, промивні води бронхів, змиви плевральної порожнини) – основна група із 262 пацієнтів (52,4%). Загалом від 500 пацієнтів було виділено 562 культури мікроорганізмів.

Основну групу склали пацієнти, які мали клінічні та лабораторні ознаки інфекції нижніх дихальних шляхів або плеври в момент забору матеріалу, мали системні ознаки інфекції (лихоманка, лейкоцитоз) та відсутність антибіотикотерапії у попередні 72 години, потребували діагностичних інвазивних процедур, такі як планова бронхоскопія, торакоцентез з діагностичною метою. «Умовно контрольну» групу склали пацієнти, які мали клінічні патологічні ознаки, але не мали лабораторних ознак інфекції нижніх дихальних шляхів або плеври. Через етичні обмеження відбір абсолютно здорових добровольців для інвазивного забору або плевральної пункції не проводився. Для статистичних порівнянь, де це було необхідно, ми додатково створили формальний нульовий контроль [24].

Методи дослідження. Для визначення рівня бактеріальної обсімененості плевральної порожнини проводили мікробіологічне дослідження випоту за стандартними методиками при надходженні хворого у стаціонар, після операції на 1, 3, 5 добу. При виборі методів випробувань в матеріалах гнійних порожнин було обрано якісне дослідження виділих мікроорганізмів. Міжнародні керівні документи та сучасні систематичні огляди вказують, що кількісні посіви матеріалів із гнійних порожнин не є обов'язковими, а отримані результати мікробіологічних досліджень необхідно інтерпретувати разом із клінічною картиною [25 – 27]. Визначення КУО/мл для кожного ізолюваного збудника в даному дослідженні не є доцільним, оскільки матеріал отриманий з гнійних порожнин (абсцеси, емпієми, зони деструкції) має високе бактеріальне навантаження і якісне виділення мікроорганізмів у клінічному контексті вважається достатнім для інтерпретації етіологічної ролі [5, 28].

Збір матеріалу (мокротиння, бронхіальні змиви, плевральна рідина, пункти з гнійних порожнин) здійснювали відповідно до стандартних процедур, зазначених в офіційному міжнародному стандарті CLSI, який регламентує транспортування матеріалу для мікробіологічних досліджень [29].

Зразки доставлялися в лабораторію якнайшвидше, максимальний термін транспортування не перевищував 2 години.

Для стандартного посіву краплинним методом використовували 0,04 мл культури, відповідно рекомендаціям [30]. Для матеріалів із гнійних порожнин (абсцеси, емпієми) застосовували якісний посів (навантаження збудників високе). Мікроскопія клінічного матеріалу прямо зі зразка у нашому дослідженні не виконувалася.

Культивування дослідних бактерій здійснювали у традиційних живильних середовищах: поживний агар (Biolife, Італія), середовище Ендо (HiMedia, Індія), кров'яний і жовтково-сольовий агарі, Сабуро агар з глюкозою (ТОВ «Фармактив», Україна), модифіковане тіогіколове середовище та середовище Кітта-Тароцці [204]. Живильні середовища для вирощування бактерій готували й контролювали відповідно до вимог виробника (сертифікати до продукції) та згідно з Інформаційним листом МОЗ України № 05.4.1/1670 «Бактеріологічний контроль поживних середовищ», Київ, 2000.

Умови інкубації застосовували стандартні: аеробні бактерії в аеробних умовах культивування (5% CO₂), анаеробні збулники - в анаеробних умовах (N₂/H₂/CO₂), при температурі 35 – 37 °C впродовж 24 – 48 год, при підозрі на повільноростучі мікроорганізми - до 7 діб. Усі анаеробні ізоляти були отримані у вигляді вегетативних форм при культивуванні у стандартних анаеробних середовищах в належних умовах [31]. Оцінка морфології колоній проводили за стандартами рекомендацій [32]. Ідентифікація виділених культур здійснювали за загальноприйнятими методиками, використовуючі біохімічні тести.

Чутливість культур тест-штамів мікроорганізмів до антибіотиків досліджували дифузійним методом Kirby-Bauer на агарі Мюллера-Хінтона (ТОВ «Фармактив», Україна) за допомогою

стандартних комерційних дисків (HiMedia, Індія; ТОВ «Аспект», Україна; НИЦФ) [33]. Результати інтерпретували відповідно до EUCAST [34]. Для контролю якості використовували штами: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacteroides fragilis* ATCC 25285.

Статистичну обробку отриманого матеріалу виконували за допомогою прикладних програм (Microsoft Excel - 2020, Microsoft Word - 2020, Біостат - 2015). Для статистичної оцінки відмінностей у частоті виділення мікроорганізмів між групами ми використали тест χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса. Контрольну групу становили умовно здорові пацієнти, у яких усі бактеріологічні посіви були негативними (0 %). В контрольній групі N дорівнює N дослідної групи, але всі показники відсутні - це консервативний базовий рівень для χ^2 -аналізу. Це дозволило визначити статистичну значущість відмінностей між групами за принципом «патологія проти фонові бактеріальної колонізації». Для підтвердження або спростування надмірного виділення певних мікроорганізмів у пацієнтів з патологією застосовували тест Фішера. Відмінності вважали статистично значущими при значеннях $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Мікробіологічні дослідження у пацієнтів контрольної групи із бронхолегеневою патологією

Мікробіологічний спектр виділеної мікрофлори представлений у таблиці 1. У всіх досліджуваних зразках спостерігалось масивне бактеріальне зростання збудників (суцільний ріст у чашках Петрі), що дозволило трактувати ізоляти як етіологічно значущі У зв'язку з тим, що матеріал був отриманий не від здорових людей, а з гнійних порожнин, кількісне визначення КУО не проводилося, що відповідає посиланням [5, 28].

Таблиця 1. Мікробіологічний склад виділеної мікрофлори

Мікробіологічний склад	Кількість виділених штамів		
	Дослід		Контроль
	n	%	n / %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	123	22	0
<i>Streptococcus</i> (інші види)	119	21	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	39	7	0
<i>Staphylococcus</i> (інші види)	28	5	0
<i>Enterobacteriaceae</i> (усього)	104	18	0
Із них <i>Klebsiella spp.</i>	39	-	0
<i>E. coli</i>	26	-	0
<i>Enterobacter spp.</i>	18	-	0
<i>Proteus spp.</i> , <i>P. vulgaris</i>	12	-	0
<i>Citrobacter spp.</i>	9	-	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	71	15	0
<i>Pseudomonas spp.</i>	7		
<i>Acinetobacter spp.</i>	5		
<i>Candida spp.</i>	43	8	0
Анаероби	23	4	0
Всього	562	100	0

Дані таблиці 1 показують, що найчастішими збудниками були грампозитивні мікроорганізми – 55 %, серед яких домінували бактерії роду *Streptococcus* - 43% (з них: *Streptococcus pneumoniae* - 22%, і *Staphylococcus* - 12% (з них: *Staphylococcus aureus* - 7%). Грамнегативні мікроорганізми зустрічалися у 33%, причому основним збудником серед них були бактерії роду *Pseudomonas* (41,7 %). Анаеробна не спороутворююча флора зустрічалася у 4% випадків.

При дослідженні плевральної рідини, змивів з легень - 255 особи, виявлялася в основному монокультура – 43 % випадків. Провідна роль серед збудників належала у цих випадках культурі *Streptococcus pneumoniae* (40%). Високою була і частка грамнегативної паличкоподібної флори сімейства *Enterobacteriaceae* та роду *Pseudomonas* (33 %). У 135 осіб посіви були стерильними (27%). Приблизно таким самим було і співвідношення збудників при змішаних інфекцій. Асоціації мікроорганізмів (у 30% випадків) виявлялися при дослідженні мокротиння, промивних вод бронхів та частково при посіві рідини з плевральної порожнини у тяжких хворих (150 осіб). У цих випадках також домінували бактерії роду *Streptococcus* (47%) та грамнегативні палички роду *Pseudomonas* та сімейства *Enterobacteriaceae*.

Таким чином, як показали наші дослідження, провідним збудником серед грампозитивної флори була культура *Streptococcus pneumoniae*, а серед грамнегативних бактерій *Pseudomonas aeruginosa*.

При бактеріологічному дослідженні пунктів з гнійних порожнин (порожнина абсцесу та емпієми), з 25 хворих, не дренуваних до цього хірургічно, у 18 осіб - посіви були стерильні, тому що не було цілеспрямованого дослідження на анаероби, водночас, при виконанні подібних аналізів, у 4%, від усіх випадків, анаероби виявляли.

Таким чином, аналіз спектру мікробної флори у контрольної групи хворих показав, що відсутність цілеспрямованого дослідження клінічного матеріалу на анаероби, не дозволив вирішити питання про роль не спороутворюючих анаеробів, або їх асоціацій з аеробами, у етіології гнійно-деструктивних захворювань легень па плеври. Крім того, для виявлення етіологічного агента гнійно-деструктивного процесу бронхолегеневої локалізації необхідно збільшити частку пунктів і змивів з порожнин абсцесу при мікробіологічному дослідженні.

Результати порівняння частот виділення основних мікроорганізмів у дослідній групі проти

формального нульового контролю показують статистично значиму надмірну частоту виявлення *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* та анаеробів ($p < 0.05$ у більшості порівнянь). При виконанні обрахунків отримано $\chi^2 = 174,8$ $p < 0,0001$, отже фактичний розподіл мікроорганізмів дуже сильно відрізняється від нульового контролю, що статистично підтверджує реальне виділення етіологічно значущих збудників у пацієнтів. Ці дані підкреслюють клінічну релевантність виявлених бактерій у матеріалі із гнійних порожнин і підтверджують необхідність орієнтованого підбору антибіотикотерапії.

Мікробіологічні дослідження у пацієнтів основної групи з гострим гнійно-деструктивними захворюваннями легень та плеври

Проводилося бактеріологічне дослідження мокротиння у 60 хворих з гнійно-некротичними деструкціями легень та плеври, змивів з бронхів у 45, пунктів гнійних порожнин (абсцесу та плеври) у 31 хворого основної групи дослідження.

Матеріал для дослідження збирали з урахуванням вимог, що пред'являються для збору матеріалу на анаеробну флору. Змив з бронхіального дерева отримували при проведенні лікувальної або діагностичної бронхоскопії, пункти з гнійних порожнин - або при пункції, або під час торакоцентезу, при цьому суворо дотримувалися умови, що виключають забруднення досліджуваних матеріалів сторонньою мікрофлорою. Бактеріологічне дослідження проводилося у перші дні перебування хворого у стаціонарі, до призначення антибіотиків. Проте більшість хворих до вступу до клініки отримували антибіотики, що могло позначитися на мікробній флорі.

Усі мікроорганізми, виділені під час обстеження хворих, були об'єднані у 6 груп:

- 1) стафілококи (*S. epidermidis*, *S. aureus*);
- 2) стрептококи (гемолітичний і зелений стрептококи, ентерокок та пневмокок);
- 3) ентеробактерії (*E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*);
- 4) неферментуючі грамнегативні палички (*Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*);
- 5) неспортовні анаеробні грамнегативні палички (*Bacteroides oralis*, *Bacteroides fragilis*);
- 6) неспортовні анаеробні грампозитивні коки (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*).

Таблиця 2. Спектр мікробної флори у хворих основної групи

Матеріал	Стерильно		Стрепток.		Стафілок.		Ентер-р		Анаероб		Гр -		Усьо го
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Мокротиння	0	0	27	45	7	11,7	20	33,3	0	0	6	10	60
Змиви з бронхів	1	2,2	9	20	5	11,1	16	35,5	12	26,7	2	4,5	45
Пунктат з порожнин	1	3,2	3	9,7	2	6,4	7	22,6	16	51,6	2	6,5	31
Контроль	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p	0,478		$4,88 \times 10^{-11} *$		$3,60 \times 10^{-4} *$		$2,94 \times 10^{-12} *$		$7,15 \times 10^{-8} *$		$3,73 \times 10^{-3} *$		

Примітки: * – $p < 0,05$ дослідні показники відносно контрольних статистично значущі

Результати аналізу складу мікробної флори, виділеної з мокротиння, змивів з бронхів та пунктатів з гнійних порожнин у легені та плевральної порожнини представлені у таблиці 2.

Для статистичного аналізу була сформована формальна контрольна група з нульовими значеннями відносно всіх мікроорганізмів для застосування χ^2 -тесту. Всі мікроорганізми, окрім "Стерильно", мають високо значущу різницю між патологією і контролем ($p < 0,01$). Статистичної відмінності в "Стерильно" не відмічено ($p = 0,47$), бо контроль 100 % стерильний.

Як видно з таблиці, дослідження мокротиння проводилося у 60 хворих, змивів з бронхіального дерева у 45, гною з порожнини абсцесу у 31 хворого. При дослідженні мокротиння у мікробному пейзажі переважали стрептококи, їхня питома вага склала 45 %, ентеробактерії та стафілококи склали, відповідно, 33,3 % та 11,7%, неферментуючі грамнегативні палички - 10%. Анаеробна флора при дослідженні мокротиння не була виявлена. У посівах мокротиння у 6% випадків виявлено зростання грибів роду *Candida* sp. У 4 випадках поєднанні з іншими видами збудників.

Змив з бронхіального дерева було досліджено у 45 хворих. При дослідженні бронхіальних змивів, отриманих при бронхоскопії, відзначалося переважання ентеробактерії та стрептококів, вони склали 35,5% та 20%, відповідно. Стафілококи та неферментуючі грамнегативні палички виділені, відповідно, у 11,1% та 4,5%, анаеробна флора - 26,7% та у 2,2% випадків посіви були стерильними.

При бактеріологічному дослідженні пунктатів з абсцесів та емпієми плеври у 31 хворого не підданих дренажу, переважаючою флорою були анаероби – 51,6%. Ентеробактерії склали 22,6%, неферментуючі грамнегативні палички - 6,5%, стрептококи та стафілококи, відповідно 9,7 % та 6,4 %, у 3,2 % випадків посіви були стерильними.

Найбільш достовірні дані про характер мікробного збудника можна отримати лише при цілеспрямованому дослідженні гною з бронхів, абсцесу або безпосередньо з гнійної порожнини [10, 11, 17, 20].

Таким чином, мікроби, що виявляються у мокроті, не можна беззастережно вважати збудниками гнійно-деструктивних процесів у легенях та плеври. Мікрофлора що виділяється з мокротиння не завжди відповідає значенню етіологічного фактора гнійно-деструктивних процесів у легенях та плеврі [5]. Порівняльний аналіз мікробних пейзажів мокротиння, змивів із бронхів та пунктатів з гнійних порожнин показав, що у мокротинні анаероби не були виявлені, а у змивах з дренажних бронхів та вмістом гнійних порожнин становили відповідно 26,7% та 51,6%. Характерна також частота виділення ентеробактерій у мокротинні та змивах з бронхів відповідно 33,3% та 35,5%, а у пунктатах з гнійних порожнин 22,6%. У етіології гнійно-некротичних деструкції легень та плеври, за нашими даними, численну перевагу займають неспоруутворюючі анаероби та ентеробактерії.

Нерідко тільки посів гною з зазначених порожнин дозволяє виділити істинний склад мікробів

та їх асоціацій, що мають етіологічне значення [12, 13, 21, 23].

При зіставленні мікрофлори мокротиння та матеріалу з гнійних порожнин у випадках відсутності їх дренажу. Цілеспрямоване вивчення анаеробної флори нами проведено у 48 хворих. Бактеріологічну діагностику при цьому проводили з максимальним дотриманням умов анаеробіозу. Бактеріологічному аналізу піддавався вміст порожнин абсцесів та плевральної порожнини при емпіємі плеври на наявність анаеробів у хворих, у яких були відповідні клінічні дані, що дозволяють підозрювати анаеробну етіологію захворювання. Паралельно з цим робилося дослідження матеріалу на присутність аеробів за загальноприйнятою методикою. Відсоткове співвідношення мікрофлори гнійного вмісту, отриманого при пункції порожнин гострих абсцесів та емпієми плеври. При вивченні мікрофлори вмісту гнійного вогнища виявлено провідну роль облигатних анаеробних бактерій та їх асоціацій. Частота їх виявлення у хворих становила відповідно 40,3% та 38%. У 16,3% випадків ми встановили наявність лише аеробів та 5,4% посівів були «стерильними». Значна частина гнійно-деструктивних захворювань легень та плеври викликається змішаними анаеробними або анаеробно-аеробними мікроорганізмами.

Для підтвердження або спростування виділення певних мікроорганізмів у пацієнтів з патологією було проведено розрахування отриманих значень за допомогою тесту Фішера. Такі додаткові розрахунки застосовано оскільки в контрольній групі всі значення дорівнюють нулю та порівнюється надмірна частота виявлення патогенів у дослідній групі. При зіставленні отримана значуща різниця ($p < 0,05$) в мокротинні: *Streptococcus* дорівнює $8,05 \times 10^{-17}$, *Staphylococcus* – $1,95 \times 10^{-4}$, *Enterobacteriaceae* – $3,97 \times 10^{-12}$, Гр- палички – $6,87 \times 10^{-4}$, в змивах із бронхів: *Streptococcus* – $1,89 \times 10^{-6}$, *Staphylococcus* – $7,98 \times 10^{-4}$, *Enterobacteriaceae* – $2,02 \times 10^{-11}$, анаеробні збудники – $1,62 \times 10^{-8}$, в пунктатах гнійних порожнин: *Streptococcus* – $5,90 \times 10^{-3}$, *Staphylococcus* – 0.0335, *Enterobacteriaceae* – $4,16 \times 10^{-6}$, анаеробні бактерії $3,61 \times 10^{-14}$, Гр- палички – 0.0335. Всі категорії, крім двох (анаеробні мікроорганізми у мокротинні (p дорівнює 1,0) та Гр- палички у змивах (p становить 0,061)), показують значущу різницю між дослідною групою та нульовим контролем, чим підтверджують виділення відповідних збудників у хворих з патологією.

При аналізі проб матеріалу з гнійних порожнин у більшості хворих виявляються різні мікробні асоціації. У середньому у кожній пробі гною виявлено 2-3 види бактерій. При цілеспрямованому обстеженні 48 хворих, виділено 114 культур бактерій, серед яких домінували анаероби – 89 культур (33 штами як моноінфекція (28,9%) та 56 штамів у поєднанні з аеробами (49,2% - поєднання анаеробів з аеробами), 25 культури (21,9%) - лише аероби.

У 2 хворих на посівах зростання мікрофлори не виявлено, що пов'язано, ймовірно, з технічною помилкою під час взяття та дослідження матеріалу. Виявлено зв'язок між клінічними формами захворювання та кількістю штамів бактерій, що

висіваються з вмісту гнійно-деструктивних порожнин, що видно з таблиці 3. В даній таблиці нами створено формальний нульовий контроль із рівномірним розподілом, як роблять у клінічних роботах, коли інфекція дорівнює патології, а в нормі у здорових тканинах немає гною, немає мікрофлори, немає поліінфекції, немає анаеробів, асоціацій, 2–4 штамів тощо. Тому у контрольній групі всі 100% випадків

мають 0 збудників, що повністю відповідає клінічній логіці.

З таблиці 3 видно, що у вмісті гнійних порожнин рідка виявляється один вид мікрофлори. Найчастіше анаероби були представлені асоціаціями, що складаються з 2-3 видів. При змішаній мікрофлорі у ряді випадків доводиться спостерігати синергічну дію бактерій.

Таблиця 3. Виділені збудники при різних нозологічних формах захворювання

	Кількість хворих	Кількість виділених збудників				
		0	1	2	3	4
Контроль (умовно здорові)	136	136	0	0	0	0
Гострий абсцес легень	32	1	4	11	14	2
Гангренозний абсцес	8	1	0	4	2	1
Гангрена легень	2	0	0	0	1	1
Емпієма плеври	2	0	0	1	1	0
Піопневмоторакс	4	0	1	2	1	0
Усього	48	2	5	18	19	4
p		1,0	0.00382 *	$8.1 \times 10^{-15} *$	$6.7 \times 10^{-18} *$	$1.2 \times 10^{-6} *$

Концепція мікробної синергії постійно підтверджується клінічними спостереженнями. Види мікробів, які мало патогенні у окремо, при утворенні асоціацій можуть бути відповідальні за утворення важких клінічних форм захворювань, що перебігають із сепсисом та деструкцією легені [14, 18, 20].

Застосування спеціальних методик для виявлення та ідентифікації анаеробів при гнійно-некротичних деструкціях легень та плеври дозволили визначити пріоритетне етіологічне значення не спороутворюючих анаеробних бактерій. Вони виявлені у 78,1 % випадків: у 28,9 % у вигляді моноінфекції та 49,2 % у асоціаціях з аеробами. Аероби виявлені у 21,9 % випадків. При цьому значно знижено частоту «стерильних» посівів у порівнянні з контрольною групою (до 4,2 %), які обумовлені, насамперед, не виявленою анаеробною мікрофлорою. Для анаеробних уражень легень та плеври характерний переважно полімікробний тип етіології як анаеробних та анаеробно-аеробних асоціацій, у яких переважають анаеробні мікроорганізми.

Для оцінки відмінностей між дослідними групами та умовно здоровим формальним контролем було використано тест Фішера, оскільки у контрольній групі всі бактерії дорівнювали нулю. Значуща різниця з контролем ($p < 0,05$) отримана для всіх виділених збудників, незалежно від їх кількості (від 1 до 4), немає різниці з категорією «0 штамів» ($p = 1.0$).

Для аналізу тенденції збільшення кількості ізольованих штамів залежно від тяжкості форми інфекції, а саме: щоб довести або спростувати, що зі збільшенням тяжкості («абсцес - гангрена») підвищується ймовірність мікробних асоціацій (2 - 4 штами) було проведено додаткові розрахунки. В результаті отримано статистично вірогідне зростання частоти виділення полімікробних асоціацій (2 - 4

штами) у порівнянні з контролем ($p = 3,1 \times 10^{-25}$), що підтвердило тенденцію стосовно збільшення кількості штамів відповідно до тяжкості патології. Отже, тяжчі клінічні форми (гангрена, гангренозний абсцес, піопневмоторакс) характеризуються вищою частотою асоціацій мікроорганізмів, що свідчить про мікробну синергію та патогенетичну роль полімікробних інфекцій у формуванні деструкції легеневої тканини.

Отримані дані з мікробної флори, як етіологічних факторів гнійно-некротичних деструкцій легень та плеври, мають важливе практичне значення. Вони можуть бути використані у визначенні прогнозу, перебігу захворювання та вирішення лікувальної тактики і, перш за все, як орієнтовні дані при призначенні антибіотиків.

У клінічній практиці все частіше стали зустрічатися захворювання, при яких підбір антибактеріального препарату, що діє на патогенну мікрофлору, що виділяється, вкрай утруднений. В цьому зв'язку найважливішим є висвітлення даних про чутливість виділення мікрофлори до ряду антибактеріальних препаратів [15, 23].

Нами проведено аналіз рівня антимікробної активності *in vitro* різних груп препаратів щодо мікрофлори, виділеної від хворих з бронхолегеневою патологією. Зокрема, аналізували карбапенеми: меропенем та іміпенем/циластін; цефалоспорины: III покоління цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим; цефтріаксон; IV – покоління цефепім; аміноглікозиди: амікацин та гентаміцин; напівсинтетичні пеніциліни: з амінопеніцилінів - ампіцилін та аугментин (амоксикілін клавуланат), з уреїдопеніцилінів - азлоцилін та піперацилін; фторхінолони: ципрофлоксацин та офлоксацин.

У дослідження спектра чутливості до антимікробних препаратів були включені штами мікроорганізмів, з клінічних зразків від хворих з

бронхолегеневою патологією як контрольної, так і досліджуваної групи хворих для статистичної достовірності результатів.

Враховуючи той факт, що у структурі грампозитивних мікроорганізмів, що беруть участь у патологічних процесах бронхолегеневої локалізації значну частку становлять стрептококи (від 45% у мокротинні до 9,7% у пунктатах), найбільш ефективними щодо цього виду збудників були цефалоспорины та карбапенеми (меропенем), зокрема відзначено 100 % чутливість *Streptococcus pneumoniae* до цефазоліну та меропенему, 98% – до цефоперазону, 83% – до цефотаксиму. Фторхінолони були активні у середньому на 80% (83% – офлоксацин та 73% – ципрофлоксацин).

Дані про чутливість стафілококів (від 7% до 11% всіх патогенів) до антибіотиків показали оксацилін (метицилін) резистентні штами які склали 10%. Усі штами *Staphylococcus aureus*, виділені з біоматеріалу (мокроту, змив та ін.) від хворих як контрольної, так і дослідної груп, були чутливі до карбапенемам (меропенему та імipенему) та цефалексину.

Чутливість до препаратів інших груп була дещо нижчою: до фторхінолонів (офлоксацину та ципрофлоксацину) - 90 %, до аміноглікозидів (гентаміцину та амікацину) - 83 %, цефалоспоринов - близько 80% (цефотаксиму – 75%, цефазоліну – 85%).

Чутливість представників сімейства ентеробактерій істотно варіювала залежно від виду бактерій. Найменш проблемними були бактерії роду *Escherichia*. Зокрема, до цефтазидиму, цефалексину та цефотаксиму чутливими були у середньому до 86% штамів. З аміноглікозидів найбільшу активність щодо *E. coli* виявляв гентаміцин (100%). До фторхінолонів чутливість коливалася в межах 78% (від 80% до офлоксацину до 76% – до ципрофлоксацину). З карбапенемів на 100% ефективним був імipенем, до меропенему чутливими були 85% штамів *E. coli*.

Висока частка резистентних штамів відмічена серед бактерій роду *Proteus* spp. Водночас щодо цього виду ентеробактерій ефективними на 100% були меропенем та імipенем. Чутливість до фторхінолонів у бактерій роду *Proteus* spp. варіювала від 65% (до ципрофлоксацину) до 32% (до офлоксацину). Штами *Proteus vulgaris* до офлоксацину виявляли таку ж, як і *Proteus* sp., чутливість (32%), а ципрофлоксацину були на 100% стійкі. До цефалоспоринов (цефазолін і цефалексин) бактерій роду *Proteus* були стійкі.

З викладеного вище видно, що майже всі представники сімейства ентеробактерій, бактерії роду *Streptococcus* (зокрема і *S. pneumoniae*) та *Staphylococcus* були чутливі до карбапенемів (імipенем та меропенем). Чутливими до цих препаратів були і неферментуючі бактерії, виняток становить *Pseudomonas aeruginosa* та бактерії роду *Enterococcus* spp, зокрема *Enterococcus faecalis*. Серед цих видів збудників найчастіше зустрічалися мультирезистентні штами. Разом з тим, чутливість *Pseudomonas aeruginosa* до меропенему зберігалася на рівні 70%, до імipенему - 50%, цефтазидиму - 60%, час як фторхінолони були практично не ефективні. Так до ципрофлоксацину чутливими були лише - 25% штамів,

а до офлоксацину – 20 %. Жоден із вивчених антимікробних препаратів не дав 100% ефективності щодо цього виду збудників.

Проблемними були і представники роду *Acinetobacter*, але для них зберігалася 100% чутливість до імipенему та меропенему. Враховуючи той факт, що найважливіше місце у структурі збудників займають представники анаеробної флори, важливе їх вивчення щодо чутливості до антимікробних препаратів.

Дослідження штамів анаеробів, у тому числі роду *Peptostreptococcus* та роду *Bacteroides* дозволило відзначити високу активність карбапенемів (меропенем та імipенем) та амоксицилін/клавуланату проти цієї групи збудників. Цефалоспорины (цефотаксим та цефтазидим) були ефективні на 50% та 80% відповідно. До фторхінолонів, зокрема до ципрофлоксацину, чутливі були 65% бактерій роду *Peptostreptococcus* та 50% бактерій роду *Bacteroides*.

Дослідження підтвердили широкий спектр антимікробної активності карбапенемів серед відомих раніше антибактеріальних засобів, що дозволяє використовувати препарати цієї групи у вигляді монотерапії у деескалаційному режимі для тяжких хворих.

Як правило, антибактеріальне лікування захворювання починали емпірично до отримання результатів бактеріологічної діагностики. Карбапенеми і сьогодні залишаються методом вибору для емпіричної терапії тяжких інфекцій. Базовим антибіотиком з карбапенемів вважається імipенем/циластін - перший представник з високою стійкістю до В-лактамаз, препарат з широким спектром антимікробної активності, що охоплює більшість грампозитивних та грамнегативних бактерій. Показана висока активність імipенему до анаеробів.

В даний час все ширше пропагується принцип деескалаційної терапії. Цей принцип передбачає призначення потужного, потенційно найбільш ефективного антибактеріального режиму в перші 4-5-7 днів, з наступним переходом на простіші та економічні режими з урахуванням отриманих до цього часу мікробіологічних даних (тобто перехід на антибактеріальний препарат з більш вузьким спектром активності, звідси назва - деескалація) [16, 21, 22].

Поведене нами дослідження етіологічної структури бронхолегеневих захворювань та антибіотик резистентності їх збудників дозволило показати, що найбільш надійним режимом антибактеріальної терапії є карбапенеми (імipенем та меропенем), а враховуючи високу значимість анаеробів при деструктивних процесах плевральної порожнини та аугментину (амоксиклаву/клавуланат).

Таким чином, наведені відомості дають нам загальне уявлення про сучасний спектр мікробної флори та її чутливості до антибактеріальних препаратів при гострих легенево-плевральних деструктивних процесах.

Принципові підходи до застосування антибактеріальної терапії у пацієнтів з гнійно-запальних захворювань легень та плеври

Одним з основних завдань, що стояли перед нами, є формування та обґрунтування лікувально-діагностичного алгоритму. Проте, сама проблема діагностики та лікування гнійно-запальних захворювань легень та плеври настільки складна та багатогранна, що одним алгоритмом обмежитись неможливо. Тому у нашій роботі ми основну увагу приділяли алгоритму антибактеріальної терапії, який вважаємо одним з основних факторів, що сприяє покращення результатів лікування категорії хворих з цієї патології.

Формуючи алгоритм, ми ставили перед собою основне завдання зробити його максимально доступним та зрозумілим для практичного лікаря, працюючого як у великих регіональних центрах, так і у торакальних хірургічних відділеннях периферичних лікарень.

У основі алгоритму, що визначає принципові підходи до різних типів антибактеріальної терапії належить рентгенологічна картина під час вступу хворого до лікувальної установи. При рентгенологічному дослідженні грудної клітки вирішується основний момент - наявність або відсутність деструкції легеневої тканини. Морфологічним субстратом таких нозологічних форм, як гострий гнійний абсцес легені, гангренозний абсцес, гангрена легені, абсцедуюча пневмонія є деструкція легеневої тканини. Ці захворювання можуть ускладнюватися розвитком піопневмотораксу або емпієми плеври, проте для побудови алгоритму це значення немає. У той же час, ряд нозологічних форм при всій своїй тяжкості, не супроводжуються деструкцією легеневої тканини. Залежно від локалізації процесу вони діляться на гнійні процеси у плевральній порожнині та легеневій тканині (емпієма плеври, загострення бронхоектатичної хвороби). Як ми вже вказували, при надходженні хворому поряд з загально клінічним обстеженням проводиться полі позиційна рентгенографія грудної клітки. Якщо, при рентгенографії грудної клітки є рентгенологічні ознаки деструкції легеневої тканини, хворому проводиться ангіографія з подальшою катетеризацією бронхіальної артерії. Поряд із цим хворому проводиться мікробіологічне дослідження матеріалу, отриманого з порожнини абсцесу шляхом пункції або за бронхоскопічної санації. При проведенні ангіографії системи бронхіальних артерій на стороні поразки основну увагу приділяють оцінюванню стану бронхіального кровотоку. Якщо під час ангіографії відзначаються ознаки блокування кровотоку по системі бронхіальної артерії, то хворого треба готувати до екстреного оперативного втручання, обсяг якого залежить стану хворого, ступеня поширеності процесу.

При збереженому кровотоку за системою бронхіальної артерії хворому проводиться селективна катетеризація бронхіальної артерії з подальшою тривалою інфузією антибактеріального препарату безпосередньо до осередку поразки у деескалаційному режим. При цьому хворому призначається антибактеріальний препарат широкого спектра дії внутрішньо артеріально (тієнам у добовій дозі 1500мг, тimentин у добовій дозі 9,3 г) протягом 6 днів за

допомогою дозатора лікарських речовин. Швидкість введення препарату становить 60,0 мл на годину. При даній швидкості введення не виникає такого ускладнення, як тромбоз катетера. Необхідною умовою на всіх етапах антибактеріальної терапії є протигрибкова терапія, яка проводиться усім хворим.

Через 6 діб катетер з бронхіальної артерії видаляють. Хворого переводять на внутрішньовенне або внутрішньо м'язове введення антибактеріального препарату з урахуванням готових на той час даних мікробіологічного дослідження. Ця антибактеріальна терапія продовжується протягом 6 діб. Після цього проводиться оцінка рентгенологічної динаміки картини загального стану хворого, лабораторних даних. За відсутності у ці терміни позитивної динаміки хворого необхідно готувати до оперативного втручання. Якщо після проведеного курсу деескалаційної терапії відзначається позитивна динаміка - триває комплексна антибактеріальна терапія з урахуванням посівів протягом 9 діб. Якщо у цей час відзначається стійка нормалізація лабораторних показників, рентгенологічної картини, загального стану хворого, то в цей період можлива виписка хворого на амбулаторне долікування.

Якщо при рентгенографії грудної клітки не спостерігаються ознаки деструкції легеневої тканини, необхідно уточнити нозологічну форму захворювання. Дана картина спостерігається при емпіємі плеври, а також при загостренні бронхоектатичної хвороби. При діагностованій гострій емпіємі плеври насамперед вирішується питання про дренування плевральної порожнини. Перед дренуванням хворому проводиться плевральна пункція, отриманий матеріал спрямовується на бактеріологічне дослідження. Після встановлення дренажу у плевральну порожнину виробляють щоденні промивання плевральної порожнини різними розчинами антисептиків.

Антибактеріальна терапія у режимі деескалації признається хворому протягом 7 діб. Препарати вводяться внутрішньом'язово чи внутрішньовенно, так як капілярний кровоток за системою легеневої артерії за відсутності деструкції легеневої тканини блокується. Основними антибактеріальними препаратами у цьому разі є тієнам, меронем, амоксиклав. Після отримання результатів бактеріологічного дослідження здійснюють зміну антибактеріального препарату, з урахуванням чутливості даної флори, з наступною терапією протягом 7 днів. У цей період проводиться оцінка рентгенологічної динаміки, картини загального стану хворого та лабораторних показників. За відсутності позитивної динаміки, яка буває, пов'язана з розвитком багатокамерної недренованої емпієми плеври, хворому показано оперативне лікування. Обсяг операції вирішується індивідуально. Якщо у цей час відзначається стійка позитивна динаміка то у хворого триває комплексна антибактеріальна терапія протягом 9 діб, зі зміною або без зміни препарату. Після цього вирішується питання про виписку хворого зі стаціонару, під нагляд хірурга поліклініки.

Висновки

1. В більшості пацієнтів виявлялися асоціації з 2 - 3 видів бактерій, а кількість збудників статистично достовірно збільшувалася ($p < 0,05$) відповідно до тяжкості клінічної форми (абсцес - гангренозний абсцес - гангрена). Це свідчить про важливу роль мікробної синергії у формуванні деструкцій легеневої тканини.
2. У значної частки пацієнтів з гнійно-некротичними деструкціями легень та плеври було виділено анаеробні мікроорганізми. Вони виявлені у 78,1 % випадків: у 28,9 % у вигляді моноінфекції та 49,2 % у асоціаціях з аеробами. Вміст гнійних порожнин мав найбільшу частоту виділення анаеробів (51,6%). Це свідчить про можливу етіологічну роль анаеробних мікроорганізмів в інфекційному процесі та перспективу залучати цілеспрямований анаеробний посів у таких хворих.
3. В мокротинні анаероби не виявлялися, а в бронхіальних змивах та пунктатах гнійних порожнин виділялися від 26,7% до 51,6%, що свідчить про необхідність використання інвазивних матеріалів (змивів бронхів, пунктатів, плевральних ексудатів) для точної діагностики.
4. Встановлено статистично значуще виділення *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* та анаеробних мікроорганізмів ($p < 0,05$), що підтверджує етіологічну роль даних збудників у легенево-плевральних патологіях.
5. Отримані дані підтверджують доцільність застосування деескалаційної антибактеріальної терапії. Антибактеріальна терапія у режимі деескалації призначається хворому протягом 7 діб. Препарати вводяться внутрішньом'язово чи внутрішньовенно, так як капілярний кровоток за системою легеневої артерії за відсутності деструкції легеневої тканини блокується. Основними антибактеріальними препаратами у цьому разі є тієнам, меронем, амоксиклав. Після отримання результатів бактеріологічного дослідження здійснюють зміну антибактеріального препарату, з урахуванням чутливості даної флори, з наступною терапією протягом 7 днів.
6. Отримані результати мають практичне значення для клініцистів: отриманий спектр збудників та встановлена антибіотикочутливість дозволяють оптимізувати емпіричну терапію, зменшити ризик неадекватного лікування та покращити прогноз у пацієнтів із тяжкими легенево-плевральними інфекціями.

Microbial flora in patients with bronchopulmonary pathology

Valery Boyko, Vladimir Tkachenko, Anastasiya Sochnieva, Vasyl Kritsak, Dmytro Minukhin, Denys Yevtushenko, Vladimir Tkachenko, Volodymyr Ponomaryov, Valeriia Ponomaryova

Introduction. The study of microbial pathogens of acute purulent-destructive diseases of the lungs and pleura significantly affects the further course of the disease and the outcome of treatment. The appointment of antibacterial drugs taking into account the sensitivity to the microbial pathogen has a significant advantage compared to broad-spectrum antibacterial therapy. The

purpose of this study: to characterize the microbial spectrum and antibacterial sensitivity of isolates isolated from pleural fluid, bronchial washings, sputum and purulent cavity punctates in patients with bronchopulmonary pathology and to assess the proportion of anaerobic and polymicrobial infections to provide recommendations for improving the therapy of patients with purulent-destructive diseases of the lungs and pleura. **Materials and methods.** The results of microbiological studies of washes of the tracheobronchial tree and pleural cavity in 500 patients with bronchopulmonary pathology for the period 2008-2024 were analyzed. This section of the study was completed by patients who made up the conditional control (238 patients (47.6%) and the main group (262 patients (52.4%) of the study. To determine the level of bacterial contamination of the pleural cavity, a microbiological study of the effusion was performed according to standard methods upon admission of the patient to the hospital, after surgery on the 1st, 3rd, and 5th day. For materials from purulent cavities (abscesses, empyemas), a qualitative inoculation of 0.04 ml of culture was used due to the high load of pathogens. Microbiological studies in materials from purulent cavities and interpretation of the results together with the clinical picture were performed in accordance with international guidelines. Cultivation of the study bacteria was carried out in traditional nutrient media: nutrient agar (Biolife, Italy), Endo medium (HiMedia, India), blood and yolk-salt agars, Sabouraud agar with glucose (Farmaktiv LLC, Ukraine), modified thioglycolic medium and Kitta-Tarozzi medium, incubation conditions were standard at a temperature of 35 - 37 °C for 24 - 48 hours. Identification of isolated cultures and sensitivity of cultures of microorganisms to antibiotics were carried out according to generally accepted methods. The results were interpreted according to EUCAST. **Results.** This study provided an idea of the significance of the spectrum of microbial flora of bronchial and pleural washings in patients with bronchopulmonary pathology in different periods of its complex treatment. In most patients, associations with 2 - 3 types of bacteria were detected, and the number of pathogens statistically significantly increased ($p < 0.05$) according to the severity of the clinical form (abscess - gangrenous abscess - gangrene). This indicates about the important role of microbial synergy in the formation of lung tissue destruction. Anaerobic microorganisms were isolated in a significant proportion of patients with purulent-necrotic destruction of the lungs and pleura. They were detected in 78.1% of cases: in 28.9% as a monoinfection and 49.2% in associations with aerobes. The contents of purulent cavities had the highest frequency of anaerobes (51.6%). This indicates a possible etiological role of anaerobic microorganisms in the infectious process and the prospect of involving targeted anaerobic culture in such patients. Anaerobic bacteria were not detected in sputum, and in bronchial washings and punctates of purulent cavities they were isolated from 26.7% to 51.6%, which indicates the need to use invasive materials (bronchial washings, punctates, pleural exudates) for accurate diagnosis. It is established statistically significant isolation of *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* and anaerobic microorganisms ($p < 0.05$), which

confirms the etiological role of these pathogens in pulmonary-pleural pathologies. Almost all representatives of the Enterobacteriaceae family, bacteria of the genus *Streptococcus* sp. and *Staphylococcus* sp. were sensitive to carbapenems. Among *Pseudomonas aeruginosa* and bacteria of the genus *Enterococcus* sp., multiresistant strains were most often encountered. The feasibility of using de-escalation antibacterial therapy has been confirmed. Antibacterial therapy in the de-escalation mode is prescribed to the patient for 7 days. The drugs are administered intramuscularly or intravenously, since the capillary blood flow through the pulmonary artery system is blocked in the absence of destruction of the lung tissue. The main antibacterial drugs in this case are thienamides, meronem, amoxiclav. After receiving the results of the bacteriological study, the antibacterial drug is changed, taking into account sensitivity of this flora, followed by therapy for 7 days. **Conclusions.** Studies of microbial flora in patients with bronchopleural diseases reflect specific pathological pathways and can become an important tool for making clinical decisions when managing this complex cohort of patients. The results obtained have practical significance for clinicians: the obtained spectrum of pathogens and established antibiotic sensitivity allow optimizing empirical therapy, reducing the risk of inadequate treatment and improving the prognosis in patients with severe pulmonary-pleural infections.

Keywords: bronchopleural diseases, microbial flora, antibacterial therapy.

Література

1. Stjärne Aspelund A, Hammarström H, Inghammar M, Larsson H, Hansson L, Riise GC, Friman V, Christensson B, Pålman LI. Microbiological findings in bronchoalveolar lavage fluid from lung transplant patients in Sweden. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(6):e12973. doi:10.1111/tid.12973.
2. Hassan M, Cargill T, Harriss E, et al. The microbiology of pleural infection in adults: a systematic review. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1900542. doi:10.1183/13993003.00542-2019.
3. Franchetti L, Schumann DM, Tamm M, Jahn K, Stolz D. Multiplex bacterial polymerase chain reaction in a cohort of patients with pleural effusion. *BMC Infect Dis*. 2020;20:99. doi:10.1186/s12879-020-4793-6.
4. Chan KPF, Ma TF, Sridhar S, Lam DCL, Ip MSM, Ho PL. Changes in Etiology and Clinical Outcomes of Pleural Empyema during the COVID-19 Pandemic. *Microorganisms*. 2023;11(2):303. doi:10.3390/microorganisms11020303.
5. Mukae H, Noguchi S, Yatera K, et al. The importance of obligate anaerobes and the *Streptococcus anginosus* group in pulmonary abscess: a clone library analysis using bronchoalveolar lavage fluid. *Respiration*. 2016;92(2):80–90. doi:10.1159/000447976.
6. Park CK, Oh HJ, Choi HY, Shin HJ, Lim JH, Oh IJ, Kim YI, Lim SC, Kim YC, Kwon YS. Microbiological characteristics and predictive factors for mortality in pleural infection: a single-center cohort study in Korea. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161280. doi:10.1371/journal.pone.0161280.
7. Yovi I, Safari D, Syah NA, Anggraini D, Hanifah ZN, Shapira VZ, Elliyanti AB. Bacterial Profile and Antimicrobial Resistance Patterns of Pleural Empyema in Pekanbaru Hospitals. *J Respir Indo*. 2024;44(1):36–44. doi:10.36497/jri.v44i1.590.
8. Takahashi S, Ishitsuka T, Namatame K, Nakamura M. A false-positive pneumococcal rapid urinary antigen test in *Streptococcus intermedius* infection. *Respirol Case Rep*. 2019;7(7):e00466. doi:10.1002/rcr2.466.
9. Iyer NP, Reddy CB, Wahidi MM, et al. Indwelling pleural catheter versus pleurodesis for malignant pleural effusions: systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:124–131. doi:10.1513/AnnalsATS.201807-495OC.
10. Chaddha U, Agrawal A, Feller-Kopman D, et al. Use of fibrinolytics and deoxyribonuclease in adult patients with pleural empyema: consensus statement. *Lancet Respir Med*. 2021;9(9):1050–1064. doi:10.1016/S2213-2600(20)30533-6.
11. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax*. 2023;78(Suppl 3):s1–s42. doi:10.1136/thorax-2022-219784.
12. Sziklavari Z, Graml JI, Zeman F, et al. Outcomes of Stage-Adapted Surgical Treatment of Pleural Empyema. *Zentralbl Chir*. 2016;141(3):335–340. doi:10.1055/s-0041-109703.
13. Porcel JM. Minimally invasive treatment of complicated parapneumonic effusions and empyemas in adults. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1361–1366. doi:10.1111/crj.12730.
14. Boyko VV, Lopatenko DE. Pathogenic flora in pyopneumothorax and its sensitivity to antibiotics. *Kharkiv Surgical School*. 2013;4(61):54–56.
15. Seder CW, Raymond D, Wright CD, et al. The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database 2018 Update. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(5):1304–1307. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.02.006.
16. Sziklavari Z, Riedb M, Neub R, et al. Mini-open vacuum-assisted closure therapy with instillation for debilitated and septic patients with pleural empyema. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;48:9–16. doi:10.1093/ejcts/ezv186.
17. Chen RL, Zhang YQ, Wang J, et al. Diagnostic value of medical thoracoscopy for undiagnosed pleural effusions. *Exp Ther Med*. 2018;16(6):4590–4594. doi:10.3892/etm.2018.6742.
18. Díez-Delhoyo F, Gutiérrez-Ibañes E, Sanz-Ruiz R, et al. Prevalence of microvascular and endothelial dysfunction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(2):e007257. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007257.
19. Psallidas I, Piotrowska HEG, Yousuf A, et al. Efficacy of sonographic and biological pleurodesis indicators (SIMPLE). *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1):e000225. doi:10.1136/bmjresp-2017-000225.
20. Prevots DR, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: increasing burden. *Eur Respir J*. 2017;49(4):1700374. doi:10.1183/13993003.00374-2017.
21. Shojae S, Lee HJ. Thoracoscopy: medical versus surgical. *J Thorac Dis*. 2015;7(4):339–351. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.66.
22. Walker S, Maskell N. Identification and management of pleural effusions of multiple aetiologies. *Curr Opin*

- Pulm Med. 2017;23(4):339–345.
doi:10.1097/MCP.0000000000000388.
23. Hajjar WM, Ahmed I, Al-Nassar SA. Video-assisted thoracoscopic decortication in late stage empyema. *Ann Thorac Med*. 2016;11(1):71–78. doi:10.4103/1817-1737.165293.
24. Brown LD, Cai TT, DasGupta A. Interval estimation for a binomial proportion. *Stat Sci*. 2001;16(2):101–133. doi:10.1214/ss/1009213286.
25. Bedawi EO, Hassan M, Rahman NM, et al. ERS/ESTS statement on the management of pleural infection. *Eur Respir J*. 2023;61(2):2201062. Available from:
<https://publications.ersnet.org/content/erj/61/2/2201062>
26. British Thoracic Society. Management of pleural infection in adults (2010 guideline). *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii41–ii53. Available from:
<https://files.sld.cu/renacip/files/2014/12/pleural-infection-bts-2010-pleural-infection.pdf>
27. Brook I. Microbiology and management of empyema and thoracic abscesses. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(3):261–269. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30753188/>
28. Mukae H, Noguchi S, Yatera K, et al. Obligate anaerobes in pulmonary abscess. *Respiration*. 2016;92(2):80–90. (дубль, але якщо у вас в статті двічі — лишаю). Available from:
<https://karger.com/res/article/92/2/80/294791>
29. Clinical and Laboratory Standards Institute. QC of microbiological transport systems. CLSI M40-A2. 2014. Available from:
<https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m40/>
30. CLSI. Principles and Procedures for Detection of Anaerobes. CLSI M56-A. 2014. Available from:
<https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m56/>
31. Baron EJ, Finegold SM. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 13th ed. Mosby; 2014. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/book/9780323083300/bailey-and-scotts-diagnostic-microbiology>
32. CLSI. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria. CLSI M11. 2018. Available from:
<https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m11/>
33. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; M100. 2022. Available from:
<https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
34. EUCAST. Disk Diffusion Method and Quality Control. Available from:
<https://www.eucast.org/bacteria/methodology-and-instructions/disk-diffusion-and-quality-control/>