

## РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук **ВОВК Ірини Миколаївни**, доцента ЗВО кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу аспірантки кафедри мікробіології Багнюк Наталії Анатоліївни на тему: **«Обґрунтування спрямованого застосування антимікробного засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання (експериментально-клінічне дослідження)»**, представлену до захисту у разову раду ДФ05.600.117, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 45 від 26 квітня 2024 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 9 від 25 квітня 2024 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### 1. Ступінь актуальності обраної теми.

Інфекції, набуті в процесі одержання медичної допомоги (госпітальні інфекції), в сучасних умовах досягли масштабу глобальної соціально-економічної проблеми. За даними ВООЗ 10 % госпіталізованих у розвинених країнах пацієнтів мають інфекційні ускладнення, пов'язані з наданням медичної допомоги. У країнах з низьким рівнем медичної допомоги цей показник перевищує 25 %. За даними CDC інфекції респіраторного тракту складають 15% в структурі інфекцій пов'язаних з наданням медичної допомоги, однак щорічні витрати на лікування вентилятор-асоційованих пневмоній у США становлять 3,1 млрд. доларів або 31,6% загальних витрат на лікування ІАНМД, а середня вартість лікування одного хворого становить близько 40 тис.доларів. ВАП вражає одну третину пацієнтів, які перебувають на ШВЛ і викликає від 5% до 10% летальних випадків. На жаль, в Україні контроль захворюваності на ІАНМД проводиться, починаючи з 2022 року, однак пандемія SARS-Cov2 в 2020-2023 рр. та повномасштабне вторгнення росії в Україну призвели до різкого зростання кількості важко-хворих та поранених, які потребують інтенсивної терапії та інвазивної респіраторної

підтримки. Проблема етіотропного лікування інфекцій респіраторного тракту у пацієнтів, які знаходяться на ШВЛ, ускладнюється стрімким зростанням кількості мультирезистентних до антибіотиків госпітальних штамів в медичних закладах України, що, частково є результатом широкого нераціонального застосування антибіотиків, низьким рівнем моніторингу чутливості збудників інфекцій, зростанням частки природно-резистентних грам-негативних неферментуючих бактерій в структурі збудників ВАП, тощо.

Дисертаційне дослідження Багнюк Наталії Анатоліївни саме присвячене вирішенню актуальній для медичної практики проблемі розробки сучасної стратегії боротьби з інфекціями, асоційованими з наданням медичної допомоги, а саме впровадження локального застосування ефективних щодо збудників інфекції антисептиків для підвищення результативності антимікробної терапії хворих на ВАП.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Дисертаційна робота Багнюк Наталії Анатоліївни виконана на високому науковому та методичному рівнях. Проведено ретельний патентно-інформаційний пошук, виконано аналіз 155 наукових джерел, чітко сформульовані мета та завдання дослідження, обґрунтовано вибір та обсяг необхідних методів мікробіологічних, експериментальних досліджень, клінічних спостережень, які є достатніми для виконання науково-практичних завдань. Вірогідність результатів наукового дослідження доведена адекватними математико-статистичними методами, їх порівняння, узагальнення та аналіз проведені згідно загальноприйнятих методів статистичного аналізу в медичних наукових роботах. Висновки, практичні рекомендації дисертаційного дослідження витікають з результатів проведених досліджень, є завершеними, чіткими та логічними свідченнями виконання поставлених наукових завдань та підтверджують досягнення мети роботи. Представлена дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні та відповідає вимогам щодо проведення наукових досліджень.

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових робіт, серед них 6 статей опубліковані у міжнародних фахових виданнях, що входять до наукометричних баз даних Scopus (Категорія А), 3 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у науковому виданні іншої держави(Категорія Б), результати дисертації обговорені та опубліковані у вигляді тез доповідей у матеріалах чотирьох міжнародних та шести вітчизняних наукових конференцій, що підтверджує актуальність та високий науковий рівень публікацій дисертанта.

### **3. Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.**

Автором отримані оригінальні результати наукових досліджень, які доповнюють сучасні дані щодо структури збудників респіраторних інфекцій у важкохворих, які отримували інвазивну респіраторну підтримку, в тому числі пацієнтів з опіковою та мінно-вибуховими травмами. Проведено визначення чутливості виділених збудників до антибіотиків згідно оновлених стандартів EUCAST та встановлено фенотипи резистентності домінуючих збудників ВАП, що дозволяє оновити локальний мікробіологічний паспорт ВАП та доповнює дані щодо моніторингу чутливості збудників ІАНМД та формування рекомендацій відділом інфекційного контролю лікувального закладу.

Отримані нові дані щодо наявності генетичних детермінант стійкості до карбапенемів та вперше визначені генетичні резистотипи грамнегативних збудників ускладнень дихальних шляхів у тяжкохворих. У 40% виділених клінічних ізолятів *Pseudomonas* та *Klebsiella* визначено носійство генів резистентності до карбапенемів, що слід враховувати при складанні національних та локальних протоколів етіотропного лікування ВАП.

Вперше визначено чутливість збудників ВАП у поранених з опіками та мінно-вибуховою травмою до поверхнево-активних антисептиків різної хімічної структури (хлоргексидину, октенидину, полігексаниду, меристонію та декаметоксину) та визначено індекс активності офіційних препаратів

антисептиків. В роботі вперше доведено синергічний вплив антисептика декаметоксину на протимікробну дію антибіотиків різних хімічних класів, в тому числі антипсевдомонадних антибіотиків, щодо антибіотикорезистентних клінічних штамів, виділених з дихальних шляхів хворих з опіками.

Вперше проведено моделювання респіраторної ацинетобактерної та стафілококової інфекції у мишей та експериментально продемонстровано, що інгаляційне введення антисептика декаметоксина сприяє зниженню більш як вдвічі летальності тварин від пневмонії.

Автором вперше обґрунтовано та клінічно підтверджено ефективність інгаляційного використання антисептика декаметоксину у складі комплексної терапії пацієнтів із інфекціями дихальної системи на тлі опікової травми, які отримували респіраторну підтримку шляхом штучної вентиляції легень. Вперше встановлено, що спрямоване інгаляційне застосування ДКМ у такої категорії хворих сприяє зниженню рівня запрограмованої загибелі еритроцитів та ранньому зниженню оксидативного стресу в еритроцитах.

Отримані результати наукового дослідження повністю викладені в опублікованих працях (10 наукових статей у наукових виданнях Категорії А та Б) та апробовані на 10 науково-практичних конференціях.

**4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Багнюк Наталії Анатоліївни виконана у відповідності з планом науково-дослідної роботи кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України і є фрагментом виконання планових комплексних тем «Вивчення біологічних властивостей мікроорганізмів, віднесених Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку «провідних патогенів», що несуть загрозу здоров'ю людини та розробка засобів боротьби з ними» (№ держреєстрації 0117U006903), «Дослідження біологічних властивостей збудників інфекцій, пов'язаних з

наданням медичної допомоги, та розробка засобів боротьби з ними» (0123U101070), співвиконавцем яких є здобувачка.

У висновках об'єднано та систематизовано найбільш вагомі результати дисертаційного дослідження, обґрунтовується їх достовірність, представлено власне бачення та розуміння науково-практичної задачі та можливих шляхів її розв'язання. Наукові положення та висновки, сформульовані автором, викладені логічно і послідовно, є науково обґрунтованими достатньою кількістю мікробіологічних, експериментальних досліджень та клінічних спостережень, які виконані на високому методичному рівні з використанням класичних та сучасних мікробіологічних, молекулярно-генетичних, експериментальних та статистичних методів, які підтверджують вірогідність отриманих результатів. Висновки відповідають отриманому фактичному матеріалу та поставленим завданням дисертаційної роботи, віддзеркалюють її зміст та свідчать про досягнення поставленої мети.

#### **5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.**

Дисертантка досконало оволоділа методологією проведення наукового дослідження та продемонструвала високий науково-методичний рівень виконання поставленого наукового завдання. Дисертантка самостійно обрала напрям дослідження, за консультативної допомоги наукового керівника, сформулювала мету та завдання дослідження. Авторкою самостійно проведений інформаційно-патентний пошук, систематизація та аналіз доступних вітчизняних та закордонних джерел літератури за обраною тематикою, обрані методи дослідження та окреслений дизайн та алгоритм його проведення.

Дисертантка самостійно виконувала забір біоматеріалу, виділення та ідентифікацію збудників респіраторних інфекцій з визначенням їх чутливості до антибіотиків та антисептиків. Здобувачка самостійно виконала експериментальне дослідження та клінічне обстеження пацієнтів. Особисто дисертанткою проведена первинна обробка результатів дослідження, виконано статистичний аналіз

отриманих результатів, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Здобувачкою розроблено та впроваджено в практику метод інгаляційного застосування декаметоксину для лікування респіраторних інфекційних ускладнень у важкохворих.

#### **6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у доповненні сучасних знань щодо структури збудників ВАП у пацієнтів з опіками та мінно-вибуховою травмою, визначення фенорезистотипів збудників респіраторних інфекцій до антибіотиків, які рекомендовані для етіотропного лікування ВАП та визначення частки генетичних маркерів резистентності до карбапенемів серед грамнегативних респіраторних патогенів. Вагоме теоретичне значення становлять отримані результати чутливості даної категорії збудників ІАНМД до поверхнево-активних антисептиків та визначення індексу активності офіційних антисептичних препаратів, визначення синергізму згубного впливу антибіотиків та антисептика декаметоксину на клінічні ізоляти, а також створення експериментальної моделі респіраторної інфекції у мишей шляхом інтраназального введення завису мікроорганізмів під інгаляційним наркозом. Отримані результати оцінки еритрозу у пацієнтів з ВАП дозволяють поглибити сучасні знання про патогенез респіраторних інфекцій у хворих з опіками, які отримують інвазивну респіраторну підтримку.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає в тому, що отримані результати антибіотикочутливості збудників ВАП дозволять надати практичні рекомендації щодо препаратів вибору для етіотропного лікування пневмоній до отримання результатів мікробіологічного дослідження, а доведена позитивна роль інгаляційного застосування 0,02% розчину декаметоксину у комплексному лікуванні пацієнтів з ВАП, що сприяє ранній ерадикації домінуючих збудників з респіраторної системи та швидкому покращенню клінічних та лабораторних показників пацієнтів, дозволить рекомендувати альтернативні заходи антимікробного лікування та доповнити існуючі схеми терапії на тлі зростаючої

ролі антибіотикорезистентних грам-негативних бактерій у виникненні даної форми госпітальної інфекції.

#### **7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Результати дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр мікробіології, фармакології, загальної та госпітальної хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії та інших кафедр медико-біологічного профілю закладів вищої освіти.

Впровадження в клінічну практику запропонованого способу аерозольного введення антисептика декаметоксину хворим з респіраторними інфекційними ускладненнями, які знаходяться на ШВЛ, дозволить підвищити ефективність лікування, сприятиме скороченню термінів лікування та дозволить зменшити поширення антибіотикорезистентних штамів в лікувальних закладах.

#### **8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

Принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написанні роботи були дотримані автором у повній мірі. При комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації за допомогою програм «Unicheck» та «Strike Plagiarism» академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації не виявлено, рівень оригінальності становить 95,69% та 93,15 %, відповідно. Всі посилання та цитати позначені коректно, правильно представлені в списку літератури, всі текстові збіги мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних робіт.

#### **9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Багнюк Наталії Анатоліївни на тему: **«Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання (експериментально-клінічне дослідження)»**, яка подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, що містить нові обґрунтовані

наукові положення та результати, які розв'язують важливе науково-практичне завдання медичної мікробіології щодо підвищення ефективності лікування респіраторних інфекцій у важкохворих, які отримують респіраторну інвазивну підтримку, шляхом моніторингу мікробіологічного спектру збудників цієї патології, їх чутливості до протимікробних засобів та інгаляційного застосування антисептика декаметоксину у комплексній антимікробній терапії пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів на тлі опікової травми.

За основними змістовими ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», №44 від 12 січня 2022 р. (із змінами і доповненнями, внесеними постановами Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 року № 341, від 19 травня 2023 року № 502 та від 3 травня 2024 року №507), оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її авторка Багнюк Наталія Анатоліївна заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### **Рецензент**

к. мед. н., доцент ЗВО

кафедри мікробіології

Вінницького національного медичного

університету ім. М. І. Пирогова

Ірина БОВК