

## РЕЦЕНЗІЯ

доктора медичних наук Кондратюка Вячеслава Миколайовича, доцента ЗВО кафедри медицини катастроф та військової медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу аспірантки кафедри мікробіології Багнюк Наталії Анатоліївни на тему: «Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання (експериментально-клінічне дослідження)», представлену до захисту у разову раду ДФ 05.600.117, що утворена згідно наказу в.о. 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.**

За даними ВООЗ, у 2019 році майже 5 мільйонів смертей у світі були пов'язані з антибіотикорезистентністю, зокрема 1,27 мільйона – були безпосередньо спричинені нею. Внаслідок стрімкого розвитку антибіотикорезистентності інфекційні хвороби бактеріального походження з кожним роком лікувати стає все важче. Особливо небезпечна стійкість до антимікробних препаратів в умовах війни. Вона суттєво збільшує навантаження на систему охорони здоров'я та на економічні витрати. За правильного застосування антибіотики рятують життя пацієнтам з опіковою травмою, в т.ч. отриманою внаслідок бойових дій. Проте якщо резистентність до таких ліків поширилася, це сильно ускладнює лікування й одужання пацієнтів.

Вентилятор-асоційована пневмонія (ВАП) – це одна із найбільш частих інфекцій, що розвивається під час перебування у відділенні інтенсивної терапії. Найбільшу складність представляють собою пацієнти, інфекція у яких

викликана грамнегативними мультирезистентними штамми, що продукують декілька видів бета-лактамаз. Саме тому, емпірична антибактеріальна терапія вентилятор-асоційованої пневмонії потребує удосконалення та оптимізації.

Дане дисертаційне дослідження присвячене вирішенню актуальної для сучасної медичної практики науково-практичної задачі – підвищення ефективності лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних із наданням медичної допомоги, шляхом мікробіологічного, клінічного обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів.

## **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 клінічних спостережень, мікробіологічних, експериментальних та статистичних методів досліджень, необхідних та достатніх для виконання науково-практичних завдань. Вірогідність отриманих даних клінічних спостережень та експериментальних досліджень доведена відповідною математико-статистичною обробкою, що дозволило дисертанту провести валідне порівняння, узагальнення та аналіз результатів наукового дослідження. Висновки, практичні рекомендації дисертаційного дослідження ґрунтуються на результатах проведених авторкою 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 темою дисертації опубліковано 24 наукові праці, з них 3 статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 7 статей у міжнародних цитованих фахових виданнях, 6 з яких внесені до наукометричної бази даних Scopus, 1 стаття у науковому виданні іншої держави; результати

досліджень презентувались на 10-х науково-практичних професійного спрямування конференціях та були опубліковані у 14 тезах доповідей, що підтверджує актуальність та високий науковий рівень публікацій дисертантки та дозволило їй впровадити основні результати у навчальний процес та практичну діяльність лікувальних закладів охорони здоров'я.

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

В дисертаційній роботі викладені оригінальні дані результатів наукових досліджень присвячених вивченню біологічних властивостей проблемних збудників інфекційних ускладнень органів дихання, пов'язаних з наданням медичної допомоги у вигляді респіраторної підтримки, та розробці схеми комбінованої терапії зі спрямованим інгаляційним введенням в осередок інфекційного процесу антисептичного засобу на основі декаметоксину (ДКМ) для лікування важкохворих з респіраторними інфекційними ускладненнями. Результати дисертаційного дослідження ґрунтуються на достатній кількості мікробіологічних, експериментальних досліджень та клінічних спостережень, необхідних для вирішення поставлених завдань. Дисертація виконана на сучасному науковому рівні.

З урахуванням завдань дисертаційної роботи, було проведено системний аналіз вітчизняних та світових наукових досліджень щодо існуючих даних про етіологію інфекційних ускладнень органів дихання, пов'язаних з наданням медичної допомоги, акцентовано увагу на даних літератури щодо основних проблем у боротьбі з провідними мікробними патогенами, які колонізують дихальні шляхи важкохворих, зокрема висвітлено роль антибіотикорезистентності; наведено відомі сучасні підходи до лікування пацієнтів інфекційними ускладненнями органів дихання та зазначено тривожні тенденції щодо зниження ефективності традиційних підходів до системної

антибіотикотерапії; розглянуто відомі сучасні дані щодо використання місцевих анестетиків для профілактики розвитку інфекційних ускладнень, пов'язаних з проведенням інвазивної респіраторної підтримки в т.ч. ШВЛ та можливість використання серед важкохворих відділення інтенсивної терапії з ризиком виникнення інфекцій органів дихання.

Методи мікробіологічних та експериментальних досліджень, клінічних спостережень, математико-статистичного аналізу, які були використані в роботі, є інформативними, сучасними та адекватними поставленим для вирішення завданням. Розроблено чіткий дизайн дослідження, який представляє логічне і послідовне розв'язання поставлених автором задач для досягнення мети дисертаційної роботи.

Дисертанткою на основі проведених досліджень було проаналізовано та викладено у дисертаційній роботі оригінальні дані результатів наукових досліджень якісного та кількісного складу мікробіоти вогнищ інфекційних ускладнень важкохворих з респіраторними ускладненнями, в тому числі пацієнтів з опіковою та мінно-вибуховими травмами, які проходили лікування у Відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, Центрі термічної травми і пластичної хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради». Авторкою одержано оновлені дані, які засвідчили, що в межах лікувального закладу третинного рівня надання допомоги грамнегативні бактерії (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp.) виділяли як збудники ускладнень дихальних шляхів у критичних хворих у 8,9 разів частіше, порівняно з грампозитивними збудниками.

На основі результатів проведених Багнюк Н. А. мікробіологічних досліджень встановлено, що грамнегативні палички виділяють у 89,9 % тяжкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, що у 8,9 разів частіше, ніж грампозитивних збудників. Показано домінуючих мікроорганізмів вогнищ респіраторних ускладнень у пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень, а саме: *P. aeruginosa* (32,1%), *K. pneumoniae* (27,0%),

*A. baumannii* (23,9%), *Enterobacter* spp. (6,9%) та *S. aureus* (10,1%).

Також, за результатами досліджень дисертанткою було одержано дані щодо чутливості домінуючих збудників ВАП та бронхітів у пацієнтів відділень інтенсивної терапії відповідно до оновлених стандартів EUCAST. Виявлено, що (76,5%) штамів *P. aeruginosa* проявляли полірезистентність, при чому (51,0%) із них були стійкими до всіх антибіотиків. *K. pneumoniae* проявляли резистентність до усіх досліджуваних антибіотиків у 9,3 % випадків. Частки резистентних ізолятів роду *Acinetobacter* до бета-лактамних антибіотиків коливалися в межах 76,3 – 100,0 %.

Вперше встановлено основні фенотипові резистотипи домінуючих збудників респіраторних ускладнень у важкохворих з опіками та травмами на основі отриманих результатів чутливості ізолятів до антибіотиків. У провідних мікроорганізмів, які колонізували дихальні шляхи важкохворих з ускладненнями органів дихання встановлено: три основні фенотипові резистотипи у *P. aeruginosa* (резистентні до усіх груп антибіотиків – 54,9%, резистентні лише до цефазоліну – 19,6%, резистентні до цефазоліну та фторхінолонів – 17,6%); три основні фенотипові резистотипи *K. pneumoniae*, (резистентні до усіх бета-лактамів – 34,9%; резистентні до усіх антибіотиків, окрім амікацину, цефалоспоринів III-V покоління, карбапенемів і тетрацикліну (непродуценти бета-лактамаз широкого спектру) – 11,6%; резистентні до усіх антибіотиків – 9,35 %); чотири основні фенотипові резистотипи у *A. baumannii* (резистентні до усіх антибіотиків, окрім тетрацикліну – 18,4 %; резистентні до усіх антибіотиків, крім тетрацикліну та карбапенемів – 15,8 %; резистентні до усіх антибіотиків, окрім тетрацикліну та аміноглікозидів – 13,2 %; резистентні до усіх антибіотиків – 7,9 %).

На основі отриманих результатів чутливості до антибіотиків різних груп ізолятів *Enterobacter* spp., що колонізували дихальні шляхи важкохворих з ускладненнями органів дихання, авторкою встановлено два основні фенотипові резистотипи представників цього роду (резистентні до усіх незахищених

цефалоспоринів (45,5% ); резистентні до усіх антибіотиків, крім амікацину, цефтазидиму/авібактаму та карбапенемів (45,5%). Виявлено два основні фенотипові резистотипи *S. aureus*, що колонізували відповідних біотоп у важкохворих з ускладненнями органів дихання (резистентні до усіх бета-лактамів та аміноглікозидів (31,3%); резистентні до аміноглікозидів, тетрацикліну і ванкоміцину (25,0%)).

Отримані нові дані щодо наявності генетичних детермінант стійкості до карбапенемів серед грамнегативних бактерій. Мікроорганізми, що несуть ген *blaVIM* найчастіше зустрічали серед представників *Pseudomonas* та *Klebsiella*, частки яких від загальної кількості перевищували 40,0 %. На основі отриманих результатів нами вперше визначені генетичні резистотипи грамнегативних збудників ускладнень дихальних шляхів у тяжкохворих. В результаті статистичного аналізу отриманих результатів вперше встановлено феномен статистично достовірного співвідношення індексу антимікробної резистентності мікроорганізмів за фенотиповими ознаками з їх генетичними резистотипами.

В роботі вперше доведено синергічний вплив антисептика ДКМ на протимікробну дію антибіотиків різних хімічних класів щодо клінічних штамів бактерій, виділених з дихальних шляхів хворих з опіками. Встановлено, що клінічні штами золотистого стафілококу відновлювали фенотипову чутливість до амоксициліну/клавуланату, меропенему. ДКМ в суббактеріостатичних дозах достовірно підвищував чутливість *P. aeruginosa* та *A. baumannii* до основних антипсевдомонадних антибіотиків в 4,6 - 7 разів та 5,3-8,2 рази, відповідно. Клінічні штами *K. pneumoniae* підвищували свою чутливість до антибіотиків в 2,2-4,6 рази в середовищах із суббактеріостатичними концентраціями ДКМ.

Результати експериментальних досліджень дозволили показати можливість моделювання ацинетобактерної та стафілококової інфекції у мишей шляхом інтраназального введення даних мікроорганізмів тваринам, які знаходяться під дією інгаляційного наркозу.

Вперше встановлено, що інгаляційне введення антисептика ДКМ сприяє

зниженню більш як вдвічі летальності тварин при моделюванні у них ацинетобактерної і стафілокової респіраторної інфекцій.

Вперше обґрунтовано та мікробіологічно, клінічно підтверджено ефективність інгаляційного використання ДКМ у складі комплексної терапії пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів 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 ( $p < 0,001$ ), та ранньому зниженню оксидативного стресу ( $p < 0,01$ ) в еритроцитах (через 96 год від початку терапії).

Отримані теоретичні та експериментальні результати наукового дослідження повністю викладені в опублікованих 24 наукових працях, зокрема у трьох статтях фахових наукових видань, рекомендованих МОН, семи статтях у міжнародних цитованих фахових виданнях, 6 з яких внесені до наукометричної бази даних Scopus, 1 стаття у науковому виданні іншої держави; результати досліджень опубліковані у 14 тезах доповідей на 10-х науково-практичних конференціях професійного спрямування.

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

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М. І. Пирогова і є фрагментом виконання планових комплексних наукових тем «Дослідження біологічних властивостей мікроорганізмів, віднесених Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку «провідних патогенів», що несуть найбільшу загрозу для здоров'я людини, та розробка засобів боротьби з ними» (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 найважливіші результати дисертаційного дослідження, обґрунтовано їх достовірність, а також представлено власне бачення та розуміння науково-практичної задачі й можливих шляхів її вирішення. Наукові положення та висновки, сформульовані автором, викладені логічно та послідовно, науково обґрунтовані достатньою кількістю клінічних спостережень і досліджень, виконаних на високому методичному рівні з використанням класичних та сучасних мікробіологічних, експериментальних і статистичних методів, які підтверджують достовірність отриманих результатів. Висновки відповідають отриманому фактичному матеріалу та поставленим завданням дисертаційної роботи, відображають її зміст і 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 обґрунтувала доцільність роботи, сформулювала мету та завдання дослідження, провела інформаційно-патентний пошук та літературний огляд по темі науково-практичного дослідження, розробила дизайн дослідження.

Здобувачка самостійно проводила забір біоматеріалу та подальші мікробіологічні дослідження з визначенням чутливості до протимікробних засобів. Авторка власноруч провела клінічні обстеження пацієнтів та експериментальні дослідження. Дисертантка особисто здійснила первинну обробку результатів дослідження, їх статистичний аналіз, написала всі розділи дисертації, сформулювала висновки та практичні рекомендації. Здобувачкою розроблено та впроваджено метод інгаляційного застосування декаметоксину для лікування респіраторних інфекційних ускладнень у важкохворих. У всіх наукових публікаціях, пов'язаних з дисертаційним дослідженням, вагомий



внесок належить авторці.

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

Теоретичне значення дисертаційного дослідження полягає у доповненні існуючої наукової інформації щодо домінуючих умовно-патогенних мікроорганізмів, як потенційних збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих відділення інтенсивної терапії та опікового центру на прикладі лікувального закладу третинного рівня надання допомоги. Одержані авторкою результати дозволяють поглибити сучасні уявлення щодо чутливості проблемних збудників інфекційних ускладнень органів дихання, пов'язаних з наданням медичної допомоги, на прикладі клінічних штамів неферментуючих грамнегативних бактерій *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, ентеробактерій *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. та домінуючого представника грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus* до антибіотиків, антисептиків бігуанідів, октенідину, четвертинних амонієвих сполук. Результати дисертаційної роботи доповнюють новими даними уявлення про особливості комбінованого впливу антисептичного препарату на основі декаметоксину з антибіотиками, що характеризується відновленням фенотипової чутливості клінічних штамів золотистого стафілокока, клебсієл, псевдомонад та ацінетобактерій до антибіотиків, які застосовують в схемах лікування пацієнтів з вентилятор-асоційованими респіраторними ускладненнями. Наведено нові дані щодо високої ефективності інгаляційного введення антисептика декаметоксину в зниженні летальності та показників мікробного навантаження легень при респіраторній ацінетобактерній та стафілоковій інфекції за результатами експериментального дослідження на мишах.

Доведено що додаткове використання в протоколі стандартного лікування спрямованого інгаляційного застосування декаметоксину у пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів на тлі опікової травми, забезпечує позитивний клінічний ефект, що супроводжується достовірно раннім зниженням температури тіла, статистично значущим підвищенням сатурації O<sub>2</sub>

крові на 9,9 % та видимим зменшенням кількості мокротиння у пацієнтів через 48 год від початку комбінованої терапії, супроводжується помітним зниженням мікробного навантаження аспірату дихальних шляхів, починаючи з 5-ї доби лікування у 2,0, а також характеризується статистично значущим зниженням сукупності трьох основних показників ериптозу в т.ч зменшенням ознак оксидативного стресу еритроцитів (через 96 год,  $p < 0,001$ ), порівняно зі звичайною схемою терапії

Практичне значення дисертаційної роботи полягає в тому, проведені дослідження мікробіологічно обґрунтовують та клінічно підтверджують доцільність та ефективність інгаляційного застосування 0,02% декаметоксину у комплексному лікуванні важких хворих з респіраторними інфекційними ускладненнями. Аерозольне застосування запропонованого антисептика сприяє ранній ерадикації домінуючих збудників ВАП та нозокоміальних бронхітів, зниженню ступеня оксидативного стресу у еритроцитах та рівня ериптозу, швидшому покращенню клінічних показників пацієнтів, що, в свою чергу, скорочує термін лікування.

## **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, хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії, фармакології, фармації та інших кафедр медико-біологічного профілю закладів вищої освіти.

Впровадження в лікувальну практику аерозольного застосування 0,02 % декаметоксину у комплексному лікуванні важких хворих з респіраторними інфекційними ускладненнями сприятиме ранній ерадикації домінуючих збудників ВАП та нозокоміальних бронхітів, зниженню ступеня оксидативного стресу у еритроцитах та рівня ериптозу, швидшому покращенню клінічних показників пацієнтів, що, в свою чергу, скорочуватиме термін лікування.

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

Принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написанні роботи були дотримані автором у повній мірі. За результатами перевірки дисертації на плагіат програмним засобом «Unichesk», рівень оригінальності становить 95,69 %. Згідно результатів аналізу програмним засобом «Strike Plagiarism» рівень оригінальності становить 93,15 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою було визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями та загальноживаними фразами, описом стандартних загальновідомих методик, а також посиланнями на літературу.

## **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 ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, щодо вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у підвищенні ефективності лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних із наданням медичної допомоги, шляхом мікробіологічного, клінічного обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів.

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**

д. мед. н., доцент ЗВО  
кафедри медицини катастроф  
та військової медицини  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М. І. Пирогова

Вячеслав КОНДРАТЮК