

## **ВІДГУК**

офіційного опонента доктора медичних наук, професора  
**Степанського Дмитра Олександровича**  
на дисертаційну роботу аспірантки кафедри мікробіології  
Вінницького національного медичного університету  
ім. М.І. Пирогова МОЗ України  
**Багнюк Наталії Анатоліївни**

«Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у  
важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання  
(експериментально-клінічне дослідження)»,  
представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 05.600.117 у  
Вінницькому національному медичному університеті  
ім. М.І. Пирогова на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань  
22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

**Актуальність теми дисертаційної роботи.** Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПМД) реєструють в лікувальних закладах до 7 % у розвинутих країнах та близько 10 % випадків у країнах, що розвиваються. Доведено, що приблизно у 15 % усіх госпіталізованих пацієнтів відмічають такі інфекційні ускладнення. У зв'язку з необхідністю проведення інвазивних діагностично-лікувальних процедур та маніпуляцій серед важкохворих у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії рівень цих інфекцій за даними статистики сягає 40 %. Вченими доведено, що вентилятор-асоційована пневмонія залишається однією з найпоширеніших причин внутрішньолікарняних інфекцій та рівня смертності у цих відділеннях. В Україні щорічно реєструють біля 5 тисяч випадків ІПМД, але офіційна статистика захворюваності не відображає дійсної картини.

Особливо небезпечною інфекція дихальних шляхів є для важкохворих з виснаженими механізмами імунологічного захисту. Важкохворі, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії незалежно від патології досить часто потребують респіраторної підтримки. Штучна вентиляція легень (ШВЛ) є ефективним лікувальним методом порятунку життя важкохворих пацієнтів,

проте має ряд ризиків та небезпечних наслідків, пов'язаних з інфекційними ускладненнями. Пацієнти з важкими опіками, зокрема голови та дихальних шляхів належать до групи підвищеного ризику виникнення інфекційних ускладнень дихальних шляхів. Це пов'язано як важкістю стану та потребі як правило тривалої штучної вентиляції легень в найгострішому періоді опікової хвороби, потребі частих хірургічних втручань з штучною респіраторною підтримкою під час загальної анестезії.

Проведення респіраторної терапії, усіх необхідних інвазивних маніпуляцій, необхідних для її налагодження та забезпечення прохідності дихальних шляхів, проведення санації, діагностично-лікувальної бронхоскопії та ін. процедур відбувається в умовах підвищеної мікробної контамінації та колонізації з прилеглих ран голови, що в свою чергу створює умови для виникнення інфекційно-запального процесу в дихальних шляхах під час лікування таких пацієнтів. Такі умови лікування важкохворих з опіками диктують необхідність дотримання ефективних профілактичних стратегій і застосування раціональної антимікробної тактики в лікуванні вентилятор-асоційованих інфекційних ускладнень.

Опікова інфекція становить серйозну медичну, соціальну та економічну проблему, оскільки загрожує життю постраждалих від опіків, а також становить високу загрозу в появі неопікових інфекційних ускладнень. Зазвичай мікробіота інфікованої опікової рани представлена в переважній більшості випадків асоціаціями грампозитивних і грамнегативних умовно-патогенних бактерій, найчастіше це *A. baumannii*, *P. aeruginosa* та *S. aureus*. В етіології вентилятор-асоційованої пневмонії (ВАП) серйозною проблемою є *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *E. coli* у яких спостерігають зростання стійкості до антибіотиків. В період септикотоксемії відбувається зміна якісного складу мікробіому дихальних шляхів, які заселяються полірезистентними, госпітальними штамами мікроорганізмів, що потребує пошуку нових підходів до лікування хворих з вентилятор-асоційованими інфекційними ускладненнями. Мета-аналізи показали значне зниження

захворюваності на ВАП при застосуванні мікробної деконтамінації при налагодженні ШВЛ та її проведенні. В останні роки внаслідок попереднього лікування антибіотиками зросла кількість полірезистентних збудників. Згідно даних аналізу етіології ВАП показав, що серед основних бактеріальних збудників близько 60,8 % штамів були мультирезистентними.

Актуальність роботи Багнюк Наталії Анатоліївни пов'язана з необхідністю вивчення чутливості до антимікробних засобів клінічних штамів умовно-патогенних збудників інфекційних ускладнень, які циркулюють в сучасних умовах мають етіологічне значення при ВАП, з подальшим обґрунтуванням пошуку ефективної антимікробної тактики в комплексному лікуванні пацієнтів з інфекційними ускладненням, пов'язаним з респіраторною підтримкою в т.ч. при важких опіках.

Враховуючи вищенаведене, тема та мета дисертаційної роботи Багнюк Наталії Анатоліївни, що полягають у підвищенні ефективності лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних із наданням медичної допомоги, шляхом мікробіологічного, клінічного обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів є актуальними та своєчасними.

Дисертаційна робота Багнюк Наталії Анатоліївни виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М. І. Пирогова і є фрагментом виконання планових науково-дослідних 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.

**Обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і відповідність темі**

**дисертації.** Здобувачка в дисертаційній роботі провела достатній бібліо-семантичний аналіз та науково-патентний пошук наукової літератури за дослідницькою проблематикою, зокрема 127 англомовних джерел 155 джерел вітчизняної та зарубіжної літератури, глибина аналізу сягала переважно 10 років.

Сформульовані Багнюк Н.А. основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації базуються на виконаному мікробіологічному (бактеріологічного, мікологічного) обстеженні зразків дослідного матеріалу, одержаного від 78 пацієнтів інтенсивної терапії Центру термічної травми і пластичної хірургії лікувального закладу третинного рівня (КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради») з діагностованими вентилятор-асоційованими інфекційними ускладненнями на тлі опікової хвороби. Проведені у 2020-2023 рр. мікробіологічні дослідження ексудату з вогнища інфекції (мокрота, аспірат з трахеї та бронхів, інтубаційні трубки) дали можливість виділити та ідентифікувати 159 клінічних ізолятів.

Авторка провела ідентифікацію етіологічно значущих умовно-патогенних мікроорганізмів за класичними методами, з визначенням біохімічних властивостей дослідних культур тест-системами MicroLatest СТАФІтест 24, ЕНТЕРОтест 24, НЕФЕРМтест 24, а в ряді випадків проблемної видової ідентифікації мікробні ізоляти були ідентифіковані маспектрометричною методикою MALDI-ToF (Bruker) в клінічній мікробіологічній лабораторії Лундського університету (Швеція).

Результати дисертаційного дослідження охоплюють дані вивчення чутливості провідних умовно-патогенних штамів (*S. aureus*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aureginosa*, *Enterobacter* spp.) до антибактеріальних, антисептичних препаратів. Розширення уявлень щодо метало- $\beta$ -лактамазних властивостей грамнегативних бактерій, виділених від обпечених з інфекцією дихальних шляхів, ґрунтується на даних проведеного молекулярно-генетичного дослідження детермінант резистентності до карбапенемних антибіотиків методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

Встановлені також антимікробні властивості сучасних антисептиків щодо клінічних штамів мікроорганізмів, що дозволило виявити переваги антисептичного засобу декаметоксину та обґрунтувати використання даного антисептичного засобу в подальшому експерименті за участю тварин та у клінічному дослідженні ефективності його інгаляційного введення при інфекційних ускладненнях органів дихання. Експериментальне обґрунтування даного способу введення препарату на основі декаметоксину було доведено авторкою на експериментальних моделях респіраторних бактеріальних інфекцій у білих мишей лінії BALB/c (n=90, вага 18-29 г). Оцінено зміни мікробної колонізації легень, підтверджено гістологічні особливості перебігу інфекційного процесу в зразках легень та визначено гістологічну структуру печінки в інфікованих тварин з лікуванням та без лікування.

Проведене мікробіологічне, лабораторне та клінічне обстеження 38 пацієнтів, які проходили лікування з приводу опіків голови та тулуба II-а-б-III ступенів обґрунтовує встановлену в роботі клінічну ефективність інгаляційного використання декаметоксину у складі їх комплексної терапії при вентилятор-асоційованих інфекційних ускладненнях дихальних шляхів на тлі опікової травми.

Для встановлення достовірності основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій сформульованих у дисертації, одержані дані досліджень були статистично проаналізовані авторкою з використанням методів описової статистики, однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) та з використанням стандартних пакетів програм “Microsoft Excel 2019” та GraphPad Prism Software 10.1.0. (США, 2023). Об’єм проведених експериментальних досліджень та одержаних результатів достатній для реалізації мети та поставлених завдань дослідження і дає можливість обґрунтувати основні наукові положення, висновки, практичні рекомендації дисертаційного дослідження.

Викладене вище дозволяє оцінити одержані результати, основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації у дисертаційній роботі

Багнюк Н.А., як обґрунтовані, такі що відповідають темі дисертації та досягають поставленої мети. Представлена дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні та відповідає вимогам щодо проведення наукових досліджень відповідного рівня.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.** Результати дисертаційної роботи Багнюк Н.А., її основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації викладені у 24 наукових працях, серед них 3 статті у фахових періодичних наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 7 статей у міжнародних цитованих фахових виданнях, 6 з яких представлені у Scopus, 1 стаття надрукована у науковому виданні іншої держави; 14 тез доповідей, презентованих та опублікованих у Матеріалах науково-практичних конференцій професійного спрямування. Публікаційну активність за дисертаційною роботою слід визнати високою та достатньою для оприлюднення результатів власних досліджень.

**Наукова новизна одержаних даних.** Проведені багатопланові наукові експериментальні дослідження дали можливість сформулювати ряд нових, науково обґрунтованих наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, які характеризуються новими підходами і мають суттєве значення у мікробіологічній характеристиці збудників інфекційних ускладнень органів дихання, пов'язаних з тривалою штучною вентиляцією легень у важкохворих, зокрема пацієнтів з опіками та пораненнями. Оригінальні результати наукових досліджень, отримані в ході виконання дисертаційної роботи, доповнюють сучасні дані щодо якісного та кількісного складу мікробіоти вогнищ інфекційних ускладнень важкохворих з респіраторними ускладненнями, в тому числі пацієнтів з опіками та важкими пораненнями. В роботі наведені нові дані щодо домінування в сучасних умовах грамнегативних бактерій (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* та *Enterobacter* spp.) в етіології інфекційних ускладнень дихальних шляхів у критичних хворих, які у порівнянні з грампозитивними мікроорганізмами визначали у 8,9 разів частіше.

Авторкою одержано дані щодо чутливості домінуючих збудників ВАП та бронхітів у пацієнтів відділень інтенсивної терапії відповідно до оновлених стандартів EUCAST. Виявлено, що неферментуючі грамнегативні бактерії проявляли резистентні властивості до антибіотиків, а саме: більшість штамів *P. aeruginosa* (76,5 %) були полірезистентними, а половина ізолятів панрезистентними; частка резистентних ізолятів роду *Acinetobacter* до бета-лактамних антибіотиків коливалась в межах 76,3 – 100,0 %. Визначено наявність панрезистентності серед 9,3 % штамів *K. pneumoniae*.

На основі встановлених даних щодо антибіотикорезистентності виділених клінічних штамів мікроорганізмів автором вперше встановлено основні фенотипові резистотипи домінуючих збудників нозокоміальних респіраторних ускладнень у важкохворих з опіками та травмами, а саме: 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 %); *P. aeruginosa* (резистентні до усіх груп антибіотиків – 54,9%, резистентні лише до цефазоліну – 19,6 %, резистентні до цефазоліну та фторхінолонів – 17,6%); *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 %); в ізолятів *Enterobacter* spp. (резистентні до усіх незахищених цефалоспоринів – 45,5% ); резистентні до усіх антибіотиків, крім амікацину, цефтазидиму/авібактаму та карбапенемів – 45,5%), а також у *S. aureus* (резистентні до усіх бета-лактамів та аміноглікозидів – 31,3%; резистентні до аміноглікозидів, тетрацикліну і ванкоміцину – 25,0 %). Водночас із дослідженням фенотипових проявів антибіотикорезистентності авторкою були отримані нові дані щодо наявності генетичних детермінант стійкості до карбапенемів серед грамнегативних бактерій. Показано, що мікроорганізми з геном *blaVIM* найчастіше зустрічаються серед псевдомонад та клебсієл, які

колонізують відповідний біотоп, частки яких перевищували 40,0 % від загальної кількості виділених збудників. На основі отриманих результатів 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.

Наведені автором здатність провідних умовно-патогенних бактерійних збудників вентилятор-асоційованих ускладнень підвищувати чутливість до антибіотиків в присутності мікродоз антисептика декаметоксину є новими і доказовими. Встановлено, що клінічні штами золотистого стафілококу відновлювали фенотипову чутливість до амоксициліну/клавуланату, меропенему. Авторка довела, що декаметоксин в суббактеріостатичних дозах достовірно підвищував чутливість *A. baumannii* (в 5,3-8,2 рази), *P. aeruginosa* (в 4,6 - 7 разів) до антипсевдомонадних антибіотиків, сприяв підвищенню чутливості штамів *K. pneumoniae* до меропенему, цефалоспоринових антибіотиків третього і четвертого покоління, інгібітор-захищених пеніцилінів і цефоперазону, левофлоксацину, амікацину (в 2,2-4,6 рази), що розширює відомі уявлення про можливість покращення антимікробної терапії з комбінованим використанням антисептика та антибіотиків у вогнищі інфекційного процесу.

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 при моделюванні у тварин ацинетобактерної і стафілококової інфекцій.

Вперше обґрунтовано та клінічно підтверджено ефективність інгаляційного використання декаметоксину у складі комплексної терапії пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів на тлі опікової



травми, які отримували респіраторну підтримку шляхом штучної вентиляції легень. Новизною характеризуються вивчені особливості стану еритроцитів пацієнтів з вентилятор-асоційованими інфекційними ускладненнями органів дихання на фоні їх лікування згідно стандартної тактики та за умов додаткового спрямованого інгаляційного введення антисептичного засобу декаметоксину. При цьому авторкою вперше встановлено, що позитивні зміни клініко-мікробіологічного статусу пацієнтів супроводжувались достовірним зниженням рівня запрограмованої загибелі еритроцитів ( $p < 0,001$ ), а також ознаками раннього регресу оксидативного стресу ( $p < 0,01$ ) в еритроцитах (через 96 год від початку терапії). Одержані дані є новими та характеризують успішність запропонованої антимікробної тактики у важкохворих.

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

Будь-якому клінічному дослідженню лікувальної ефективності антимікробних засобів завжди має передувати дослідження мікробіологічного спектру потенційних збудників інфекції відповідного біотопу та категорії хворих, які знаходяться в групі ризику інфікування. Важливим аспектом дисертаційної роботи Багнюк Н.А. є проведені мікробіологічні обстеження важкохворих з опіками, які дозволили встановити домінуючих умовно-патогенних збудників інфекційних ускладнень органів дихання, пов'язаних з наданням медичної допомоги у даній категорії пацієнтів відділення інтенсивної терапії центру термічної травми лікувального закладу третинного рівня надання допомоги. Важливими для теорії та практики галузі охорони здоров'я, також є визначений рівень чутливості мікробних патогенів саме до антибіотиків, які широко використовуються в схемах емпіричної терапії. Авторка доповнила відомі дані новою характеристикою антимікробної ефективності ряду антисептичних препаратів бігуанідів, октенідину, четвертинних амонієвих сполук щодо клінічних штамів проблемних збудників інфекційних ускладнень органів дихання, пов'язаних з наданням медичної допомоги (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. та *S. aureus*), що циркулюють у

відповідному лікарняному середовищі серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії, опікових центрів, тощо.

Для передбачення ефективності лікувальної тактики з використанням антисептичного препарату, дозволеного до інгаляційного введення в комбінації з системною антибіотикотерапією, було проведено дослідження комбінованого впливу антисептичного препарату на основі декаметоксину з антибіотиками, що засвідчило мікробіологічну ефективність за рахунок відновлення фенотипової чутливості клінічних штамів умовно-патогенних вищеназваних мікроорганізмів, що слід враховувати в практичній галузі охорони здоров'я.

Експериментальні доклінічні дослідження на моделі інфекційного процесу органів дихання у мишей продемонстрували високу ефективність інгаляційного введення антисептика декаметоксину в зниженні мікробного навантаження легень в осередку запалення, позитивну динаміку зменшення гістологічних ознак запалення в легенях, що підтвердило наукову гіпотезу щодо ефективності запропонованої додаткової інгаляційної антисептикотерапії.

Зареєстровані в результаті клінічного дослідження позитивні зміни в симптоматиці (зменшення кількості мокроти, нормалізація температури тіла, прогресивне підвищенням сатурації  $O_2$  крові) у пацієнтів вже через 48 год, а також, достовірне зниження вдвічі мікробного навантаження аспірату дихальних шляхів (з 5-ї доби) переконливо підтверджують ефективність комбінованої інгаляційної терапії з декаметоксином на фоні антибіотикотерапії. До того ж, теоретичне значення мають одержані дані щодо зменшення негативного впливу інфекційно-запального процесу в легенях хворих на показники запрограмованої загибелі еритроцитів та значуще зменшенням ознак оксидативного стресу еритроцитів (через 96 год,  $p < 0,001$ ), у порівнянні зі стандартною схемою емпіричної антибіотикотерапії, згідно відомих рекомендацій. Таким чином, практичне значення даної дисертації полягає у всебічному експериментально-клінічному обґрунтуванні доцільності застосування спрямованого інгаляційного застосування декаметоксину в протоколі стандартної антимикробної тактики у пацієнтів з інфекційними

ускладненнями дихальних шляхів на тлі опікової хвороби для покращення показників лікування.

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес та наукову роботу на кафедрах мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова; мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету; мікробіології, вірусології та імунології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України; в клінічну практику галузі охорони здоров'я, а саме у лікувальну роботу Центру термічної травми і пластичної хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова Вінницької обласної ради», КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної ради».

**Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.** Дисертація викладена українською мовою на 191 сторінці комп'ютерного тексту (основний зміст – на 127 сторінках) та складається зі складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, що включає 155 найменувань (127 джерел латиницею та 28 кирилицею), додатків. Робота достатньо ілюстрована 17 таблицями та 34 рисунками.

Дисертаційна робота викладена грамотною українською мовою, за загальноприйнятою для подібного роду праць структурою. Всі розділи дисертації чітко структуровані з логічним послідовним викладом матеріалу роботи згідно визначених завдань та дизайну дослідження. Анотація написана українською і англійською мовами, що цілком відображає суть дисертаційного дослідження. Основну увагу зосереджено на новизні отриманих даних та їх можливому використанні в перспективі.

Дисертація починається зі **«Вступу»**, який написано за загальноприйнятою структурою. У вступі відображена актуальність обраної

теми, мета і поставлені завдання дисертаційного дослідження, стисло наведено загальну характеристику роботи.

**Перший розділ** дисертації, присвячений обґрунтуванню обраного напрямку даного дослідження на підставі проведеного літературного огляду з проблем вивчення етіології, біологічних властивостей збудників інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги в т.ч. вентилятор-асоційованих ускладнень, а також опису відомих раніше та доступних у наш час підходів до профілактики і лікування таких ускладнень за даними різних дослідників. Огляд літератури проведено ретельно з достатньою глибиною пошуку, в ряді випадків авторкою проаналізовано деякі застарілі дані, проте вагомі для аналізу необхідності проведення власних досліджень. За обсягом даний розділ не перевищує 20 % роботи і є цілком достатнім.

**У другому розділі «Матеріали та методи дослідження»** описано дизайн, характеристику досліджуваних лікарських антисептичних препаратів, подано дані щодо пацієнтів, залучених у дослідження. В розділі описано методи мікробіологічного дослідження біоматеріалу, ідентифікації виділених культур мікроорганізмів, дослідження чутливості клінічних штамів мікроорганізмів до антибіотиків, антисептиків, використані методи дослідження генетичних детермінант резистентності мікроорганізмів, дослідження ефективності антисептичного препарату декаметоксину за умов експериментальної ацінетобактерної та стафілокової респіраторних інфекцій у мишей з детальним описом їх моделювання та подальшого спостереження за станом лабораторних тварин, дослідженням гістологічних змін в дослідних групах. В розділі описано клінічні критерії, які оцінювались в досліджуваних групах хворих з інфекційними ускладненнями, пов'язаними з штучною вентиляцією легень на тлі опікової хвороби, наведено лабораторні методи дослідження ефективності інгаляційного застосування декаметоксину в даній категорії важкохворих. Наприкінці розділу зазначено основні методи, використані для статистичної обробки та аналізу результатів дослідження. Слід

зауважити, що використані у даній роботі методики цілком адекватні, доцільні для досягнення поставленої мети та вирішення поставлених завдань.

**Третій розділ** дисертації Багнюк Н.А. присвячений власним результатам дослідження, характеристики спектру виділених збудників інфекційних ускладнень, пов'язаних з штучною вентиляцією важкохворих з опіками, а також дослідженню чутливості клінічних штамів бактерій до антибіотиків. В результаті дослідження чутливості до антибіотиків умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізували дихальні шляхи тяжкохворих, дисертанткою було встановлено їх варіабельну чутливість до антибіотиків. Зокрема, *Pseudomonas* spp. зберігали чутливість до піперациліну/тазобактаму (37,3 %), і лише частина ізолятів були чутливими до цефтазидиму/авібактаму (41,2 %). Представлено результати встановленої високої резистентності *P. aeruginosa* до фторхінолонів та до карбапенемів. Авторкою проведено аналіз та визначено високу резистентність серед клінічних штамів роду *Acinetobacter* до ампіциліну-сульбактаму (76,3%) та піперациліну-тазобактаму (100,0%), карбапенемів (60,0 %), фторхінолонів (більше 97,4 %). Важливими даними є встановлена висока резистентність штамів *K. pneumoniae* до фторхінолонів (97,7-100 %) цефалоспоринів (88,4 - 97,7%), карбапенемів до 72,2%. Автором встановлено, що рівень стійкості клінічних штамів *Enterobacter* spp. до карбапенемів становив до (36,4%), а до інших  $\beta$ -лактамних антибіотиків (45,5% - 81,8%). Наведені дані характеризуються оригінальністю проведених мікробіологічних досліджень і дозволили авторці встановити домінування серед збудників грамнегативних мікроорганізмів з антибіотикорезистентними властивостями. Також, показано дані молекулярно-генетичного підтвердження здатності до продукції інтегрон-кодованої метало- $\beta$ -лактамази класу В (41,3 %) серед визначених фенотипово-резистентних до карбапенемів культур грамнегативних мікроорганізмів. Представлено дані щодо наявності у штамів *K. pneumoniae* генів, які детермінують реалізацію резистентності через продукцію  $\beta$ -лактамаз оксациліназної групи класу D ОХА-23 (32,6 %) та ОХА-40 (44,2 %). В розділі дисертанткою було описано встановлений феномен

статистично достовірного співвідношення загального індексу антимікробної резистентності усіх досліджуваних грамнегативних мікроорганізмів за фенотиповими ознаками з їх генетичними резистотипами. На основі результатів чутливості ізолятів *Staphylococcus* spp. до антибіотиків різних груп, встановлено їх провідні фенотипові резистотипи та наведено дані щодо резистентності *S. aureus* до бета-лактамів та аміноглікозидів (31,3 %).

У **четвертому розділі** дисертації викладені основні дані щодо антимікробних властивостей антисептичних препаратів різних хімічних класів щодо виділених клінічних штамів бактерій від хворих з інфекційними ускладненнями органів дихання у важкохворих. За результатами досліджень детально описано, специфічність чутливості виділених збудників в залежності від досліджуваного антисептика та показано, антисептик на основі декаметоксину (декасан), виявився найбільш ефективним як у пригніченні, так і знищенні клінічних штамів *A. baumannii*, в порівнянні з розчинами хлоргексидину, октенідину та полігексаніду ( $p \leq 0,05$ ). Згідно найвищої протимікробної дії декаметоксину широкого спектру досліджуваних мікроорганізмів обґрунтовано його вибір для подальших експериментально-клінічних досліджень. Варто відзначити, що в розділі, крім традиційних показників мінімальних бактеріостатичних, бактерицидних концентрацій препаратів, автор представила результати порівняльної активності антисептиків за індексом їх антимікробної активності в готових лікарських формах, що дозволили більш точно оцінити ефективність доступних на ринку антисептичних препаратів в боротьбі з клінічними штамами мікроорганізмів, які циркулюють в лікувальних закладах.

Всебічне дослідження антисептика властивостей декаметоксину підтверджено наведеною в розділі характеристикою чутливості полірезистентних збудників респіраторних ускладнень у важкохворих до антибіотиків в присутності його суббактеріостатичних концентрацій. Досліджений дисертанткою комбінований вплив декаметоксину з антибіотиками демонструє здатність стійких до антибіотика штамів

мікроорганізмів відновлювати фенотипову чутливість до амоксициліну/клавуланату, меропенему та до захищених пеніцилінів та цефтріаксону при підвищеній експозиції препаратів.

Важливим у формуванні уявлень щодо ефективності обраного антисептичного засобу для його інгаляційного введення є **п'ятий розділ** дисертації, в якому викладене експериментальне обґрунтування ефективності застосування антисептика декаметоксину за експериментальної респіраторної бактеріальної інфекції у мишей, спричиненої проблемними грампозитивним та грамнегативним збудниками. Розділ містить матеріали експериментального дослідження ефективності інгаляційного застосування декаметоксину. Викладені дані переконливо засвідчили, що інгаляційне введення антисептика декаметоксину сприяло зниженню летальності інфікованих лабораторних тварин більш ніж вдвічі при стафілококовій та ацинетобактерній інфекції. Достовірними є дані щодо зміни мікробного навантаження на 5-ту добу у легнях мишей, інфікованих *A. baumannii* при інгаляційному введенні декаметоксину (менше  $2,4 \times 10^2$  КУО/г) на противагу групи контролю ( $1,8 \times 10^4$  КУО/г). Подібна тенденція описана і для у тварин, інфікованих *S. aureus*, кількість збудника в легнях яких на п'яту добу знаходилася в межах  $1,0 \pm 0,2 \times 10^2$  КУО/г, ніж в контролі ( $2,0 \pm 0,4 \times 10^4$  КУО/г). Детально описана встановлена позитивну динаміку позитивних гістологічних змін вже на 5 добу лікування декаметоксином, що супроводжувалась зменшенням запальної реакції тканини легень, помірною гістіоцитарною реакцією, відсутністю виражених розладів кровообігу та ознак бронхоспазму.

**Шостий розділ** дисертаційної роботи присвячений власним дослідженням ефективності антимікробної терапії зі спрямованим місцевим введенням лікарського засобу на основі декаметоксину у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання. Розділ містить окремі підрозділи, в яких ґрунтовно викладено результати дослідження особливостей цілеспрямованого інгаляційного введення 0,02 % розчину декаметоксину. В підрозділі статистично проаналізовано підвищенням сатурації  $O_2$  крові на

9,9 % та видимим зменшенням кількості мокротиння у пацієнтів через 48 год від початку комбінованої терапії та проведено порівняльний аналіз загальноклінічних, лабораторних показників в залежності від обраних протоколів лікування. Проведені дослідження рівня ериптозу та оксидативного стресу еритроцитів у пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання на тлі опікової хвороби, що вказують на зниження ериптозу та проявів оксидативного стресу в еритроцитах підтверджують ефективність цілеспрямованого інгаляційного застосування ДКМ у комплексній програмі лікування інфекційних ускладнень органів дихання, пов'язаних з наданням респіраторної підтримки.

В «Аналізі та узагальненні результатів дослідження» Багнюк Н.А. лаконічно, послідовно і логічно підводить підсумок важливої за змістом наукової роботи із проведеним коректним порівнянням результатів власних досліджень із даними інших авторів. Авторкою представлено власне бачення та розуміння науково-практичної задачі та можливих шляхів її розв'язання.

Робота закінчується висновками і практичними рекомендаціями, які відображають основні наукові положення та одержані результати проведених експериментальних досліджень та є лаконічним завершенням дисертаційної роботи. Практичні рекомендації ґрунтуються на результатах всебічного експериментально-клінічного дослідження аерозольного застосування 0,02% декаметоксину у комплексному лікуванні важких хворих з респіраторними інфекційними ускладненнями, що сприяє ранній ерадикації домінуючих збудників ВАП та нозокоміальних бронхітів, зниженню ступеня оксидативного стресу у еритроцитах та рівня ериптозу, швидшому покращенню клінічних показників пацієнтів.

Список використаних джерел представлений у відповідності до визначених МОН України вимог, містить першоджерела вітчизняних і зарубіжних авторів (включно до 2024 р.).



Усі розділи написані грамотно та зрозуміло, матеріал викладено логічно і послідовно. Водночас із загальною позитивною оцінкою дисертаційної роботи, як у будь-якій великій праці, є несуттєві зауваження, а саме:

1. По тексту роботи є поодинокі неточності технічного набору тексту, зокрема ряд пунктуаційних неточностей, порушення переносу тексту та послідовності літер, написання в ряді випадків знаку «%» без пробілу після числових значень).

2. «Матеріали і методи» містять деталізований опис ряду загальновідомих стандартних методик, в тому числі характеристику досліджуваних антисептичних препаратів, на наш погляд така деталізація спрощує ознайомлення з суттю роботи, але є зайвою так як переобтяжує тестовий обсяг дисертації, достатньо використовувати лише бібліографічні посилання на першоджерело зазначеного методу чи препарату.

При детальному ознайомленні зі змістом роботи виникає ряд запитань до дисертантки. Хотілося би почути точку зору і пояснення авторки дисертації на наступні **запитання**:

1. Відомо, що інфекційні ускладнення органів дихання у пацієнтів відділень інтенсивної терапії як правило пов'язані з тривалою штучною вентиляцією, які фактори, на Вашу думку, сприяють збільшенню ризику таких ускладнень у важкообпечених?

2. Які принципові мікробіологічні особливості респіраторних інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги саме у хворих з опіками?

3. Вами запропоновано досить оригінальний підхід щодо боротьби з антибіотикорезистентними збудниками в осередку інфекційного запалення органів дихання при вентилятор-асоційованих ускладненнях важкохворих. Поясніть, чому серед досліджених високоактивних антисептиків, Ви обрали саме декаметоксин?

4. Вами було проведено ідентифікацію ізолятів мікроорганізмів, виділених від пацієнтів з використанням класичних методів та методу MULDI-TOF. Уточніть будь ласка, яка доцільність використання даної методики у ваших дослідженнях?

Зазначені зауваження та запитання не мають принципового характеру, не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи та не зменшують її науково-практичної цінності.

**Дані про відсутність порушень академічної доброчесності.** Проведений аналіз матеріалів дисертації здобувачки наукового ступеня доктора філософії Багнюк Наталії Анатоліївни «Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання (експериментально-клінічне дослідження)», встановлено, що при комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації та наявних за її темою публікацій за допомогою програмних засобів «Unicheck» та «Strike Plagiarism» дозволив встановити рівень оригінальності 95,69 % та 93,15 % відповідно. 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.

**Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Багнюк Наталії Анатоліївни «Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання (експериментально-клінічне дослідження)», 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-прикладне завдання медицини щодо підвищення ефективності лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних із наданням

медичної допомоги, шляхом мікробіологічного, клінічного обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів. За результатами перевірки та аналізу матеріалів дисертації не було виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації.

Представлена дисертаційна робота Багнюк Наталії Анатоліївни є актуальною і своєчасною, вносить суттєвий вклад у теоретичну та практичну галузь охорони здоров'я, кафедр мікробіології, хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії, фармакології, фармації та інших кафедр медико-біологічного профілю закладів вищої освіти. За методологічним рівнем виконання, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій відповідає «Вимогам до оформлення дисертації», затверджених наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р. та 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 12.01.2022 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), а її авторка Багнюк Наталія Анатоліївна заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Офіційний опонент**

**Завідувач кафедри мікробіології,  
вірусології, імунології, епідеміології  
медико-біологічної фізики та інформатики  
Дніпровського державного  
медичного університету  
доктор медичних наук, професор**

**Дмитро СТЕПАНСЬКИЙ**