

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Т.в.о. ректора ЗВО

Вінницького національного
медичного університету

ім. М. І. Пирогова

д.мед.н., професор

Василь ПОГОРІЛИЙ



2024 р.

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації аспірантки кафедри мікробіології Багнюк Наталії Анатоліївни на тему: «Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання (експериментально-клінічне дослідження)», що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

З метою надання висновку про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи Багнюк Н. А. проведено засідання кафедри мікробіології та запрошених представників кафедри медицини катастроф та військової медицини, кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. На засіданні були присутніми: головуючий – зав. кафедри мікробіології, д.мед.н., проф. Ковальчук В.П.; доц. Кондратюк В.М.; д.мед.н., проф. Назарчук О.А.; к.мед.н., доц Вовк І. М.; д.мед.н., доц. Іванова С. І.; ph.d., доц. Буркот В.М., к.мед.н., доц. Жорняк О. І.; к.б.н., доц. Крижановська А. В.; к.мед.н., доц. Колодій С.А.; к.мед.н., доц. Кордон Ю. В.; к.мед.н., доц. Сорокоумова Л. К.; ph.d., доц. Дудар А. О., д. мед. н, проф. Дмитрієв Д.В., аспірант Багнюк Н.А., аспірант Левченко Б.І., аспірант Мельниченко М. В..

Рішенням спільного засідання кафедр ухвалили (протокол №10 від 14.03.2024 р.): 1) для надання висновку про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи Багнюк Н. А. створити комісію у складі: голови – професора Ковальчука Валентина Петровича, доктора медичних наук, завідувача кафедри мікробіології ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (штатний співробітник), рецензента – доцента Вовк Ірини Миколаївни, кандидата медичних наук, доцента ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (штатний співробітник), рецензента – доцента Кондратюка Вячеслава Миколайовича, доктора медичних наук, доцента ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (штатний співробітник);

2) рекомендувати до затвердження наступний персональний склад разової спеціалізованої вченої ради для захисту дисертації здобувача ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» Багнюк Н. А.: голова ради – професор Ковальчук Валентин Петрович, доктор медичних наук, завідувач кафедри мікробіології, штатний співробітник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; рецензент – доцент Вовк Ірина Миколаївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, штатний співробітник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; рецензент – доцент Кондратюк Вячеслав Миколайович, доктор медичних наук, доцент кафедри медицини катастроф та військової медицини, штатний співробітник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; офіційний опонент – професор Корнійчук Олена Петрівна, доктор медичних наук, завідувачка кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; офіційний опонент – професор Степанський Дмитро Олександрович, доктор медичних наук, завідувач кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Державного закладу “Дніпровський державний медичний університет”.

Під час засідання було проаналізовано результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, аспірантки денної форми навчання Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова Багнюк Наталії Анатоліївни індивідуального плану наукових досліджень та освітньо-наукової програми, ознайомлення з текстом дисертації, опублікованими науковими статтями та тезами за темою дисертаційної роботи, висновками комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, а також було заслухано доповідь здобувачки у вигляді публічної презентації дисертаційної роботи та відповіді здобувача на питання учасників наукового засідання.

Актуальність обраної теми. Пацієнти, які перебувають на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії досить часто потребують респіраторної підтримки, зокрема застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ) для підтримки життєдіяльності. Проте, її застосування може призвести до розвитку різноманітних ускладнень, найпоширенішим з яких є інфекція дихальних шляхів: від колонізації дихальних шляхів до вентилятор-асоційованих інфекційних ускладнень органів дихання – трахеобронхіту та пневмонії (ВАП). За даними літератури ВАП вражає одну третину пацієнтів, які перебувають на ШВЛ і викликає від 5% до 10% летальних випадків.

Закономірно, що розвиток респіраторних ускладнень у важкохворих обтяжує перебіг хвороби і суттєво шкодить здоров'ю пацієнта. У пацієнтів з високим ризиком інфікування умовно-патогенними збудниками, зокрема хворих відділень інтенсивної терапії (ВАІТ), хворих з важкими опіками голови, дихальних шляхів, інфекційні ускладнення органів дихання значно підвищують ризик летальності та обтяжують перебіг основної патології. Поряд з цим, розвиток ВАП пролонгує перебування хворого у лікувальному закладі, збільшуючи витрати держави на лікування.

Численні клінічні та наукові дослідження визначають ряд патогенів вірусної, бактеріальної та грибової природи, з якими найчастіше пов'язують розвиток інфекційних ускладнень органів дихання у пацієнтів ВАІТ. Проте,

домінуючу роль відводять саме бактеріям родів *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* та *Klebsiella*. Варто зауважити, що саме представники цих родів з 2017 р. віднесені ВООЗ до, так званої, групи ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*) патогенів, які входять до переліку пріоритетних збудників і вимагають невідкладного пошуку нових антибіотиків. У зв'язку з постійним набуттям нових генів антимікробної резистентності ESKAPE збудники на сьогодні формують парадигму резистентності, патогенезу та розповсюдження інфекцій у клінічних умовах. Не зважаючи на гетерогенність, загальні механізми, що сприяють швидкій колонізації та стійкості цих збудників в організмі людини, частково є спільними і включають генетично-детерміновані механізми захисту від протимікробних засобів чи їх інактивації, а також здатність формувати біоплівки як на слизових оболонках людини, так і – штучних поверхнях медичних девайсів.

З цього випливає, що швидка і точна мікробіологічна діагностика має вирішальне значення у випадку ВАП, що дозволяє вчасно розпочати адекватне лікування. Адже, за статистикою у переважній більшості випадків лікування респіраторних інфекційних ускладнень починають з емпіричної антибіотикотерапії, що не має належного позитивного ефекту і сприяє посиленню проблеми формування резистентності у етіологічних бактеріальних збудників.

Боротьба з поширенням ESKAPE патогенів і, в той же час, зниження ризику розвитку інфекційних ускладнень органів дихання у пацієнтів на ШВЛ, можуть бути досягнуті лише за умови об'єднання глобальних і місцевих зусиль на усіх рівнях надання медичної допомоги. В першу чергу варто посилити нагляд за розвитком антимікробної резистентності серед мікроорганізмів, сприяти пошуку нових антибактеріальних засобів чи розробці комбінованих лікарських рецептур з наступним переглядом існуючих підходів до лікування пацієнтів з ВАП та вдосконалення протоколів та терапевтичних схем.

Враховуючи таку критичну ситуацію зі стійкістю домінуючих збудників респіраторних інфекцій до антибіотиків, перспективним є використання антисептичних препаратів, які володіють широким спектром протимікробної дії і при цьому рідко спричиняють розвиток лікарської стійкості. Останнім часом з'являється клінічна та наукова доказова база ефективності застосування антисептиків групи четвертинних амонієвих сполук (декаметоксин) при лікуванні інфекцій, спричинених поліантибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів, у тому числі *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus* spp.

Це обґрунтовує актуальність всебічного дослідження біологічних властивостей мікробіоти, що колонізує дихальні шляхи тяжкохворих на ШВЛ, наукового пошуку та впровадження в практику нових вітчизняних антимікробних засобів ефективної профілактики та лікування інфекційних ускладнень органів дихання у пацієнтів відділень інтенсивної терапії та важко обпечених.

З урахуванням наведеного вище слід зазначити, що дисертаційна робота Багнюк Н. А. на тему: «Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання (експериментально-клінічне дослідження)» є своєчасною та актуальною, оскільки спрямована на вирішення актуальної важливої науково-практичної задачі, а саме підвищення ефективності лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних із наданням медичної допомоги, шляхом мікробіологічного, клінічного обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих працях.

Дисертаційна робота Багнюк Н.А., представлена як завершене наукове дослідження, присвячене 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 для лікування важкохворих з респіраторними інфекційними ускладненнями. Результати дисертаційного дослідження базуються на достатній для вирішення поставлених завдань кількості мікробіологічних, експериментальних досліджень та клінічних спостережень. 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* та *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, порівняно з грампозитивними збудниками. Домінуючими представниками мікробіоти вогнищ респіраторних ускладнень у пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень, є *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 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 відповідний 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 *bla_{VIM}* найчастіше зустрічали серед представників родів *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 стафілокової 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).

Назва дисертаційної роботи чітко відповідає її змісту. Висновки та практичні рекомендації, які містяться в дисертації, є науково обґрунтованими, логічно витікають з отриманих результатів досліджень, базуються на фактичних даних та проведеному статистичному аналізу.

Основні положення дисертаційної роботи опубліковані у 24 наукових працях, 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 оприлюднені у 14 тезах, що презентувались на 10 науково-практичних конференціях професійного спрямування, що дозволило впровадити їх у навчальний процес та практичну діяльність лікувальних закладів охорони здоров'я.

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дмитрієв Д. В., Назарчук О.А., Левченко Б.І., **Багнюк Н.А.** (2021). До характеристики етіологічної структури та антибіотикочутливості збудників інфекційних ускладнень органів дихання у новонароджених після штучної вентиляції легень. *Pain, Anaesthesia and Intensive Care*, 4 (97), 34–40. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(97\).2021.248394](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(97).2021.248394). (Здобувачкою особисто проведено пошук та аналіз літературних джерел за темою роботи, провела аналіз дослідження, підготувала матеріали до друку)

2. Denysko, T. V., Nazarchuk, O. A., Gruzevskyi, O., **Bahniuk, N. A.**, Dmytriiev, D. V., Chornopyschuk, R. M., & Bebyk, V. V. (2022). In vitro evaluation of the antimicrobial activity of antiseptics against clinical *Acinetobacter baumannii* strains isolated from combat wounds. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.932467/>. (Дисертантка особисто провела дослідження протимікробної активності антисептиків щодо частини клінічних штамів, підготувала матеріали до друку).

3. Levchenko, B., Nazarchuk, O., Dmytriiev, D., **Bahniuk, N.**, Melnychenko, M., & Dmytriiev, K. (2023). Adjunctive inhaled amikacin in infants with Ventilator-Associated Pneumonia optimizes the complex antimicrobial therapy: pilot study. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 94(2), e2023084. <https://doi.org/10.23750/abm.v94i2.13910>. (Авторкою особисто проведено літературний пошук щодо поширення антибіотикорезистентності мікроорганізмів, мікробіологічно досліджено чутливість до антибіотиків провідних збудників інфекційних ускладнень органів дихання).

4. **Багнюк, Н.**, Бобир, Н., & Назарчук, О. (2023). Дослідження ефективності спрямованого інгаляційного застосування антисептика декаметоксину при моделюванні респіраторних бактеріальних інфекцій у мишей. *Перспективи та інновації науки*, (15(33)), 994-1004. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-994-1004](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-994-1004). (Авторка особисто проводила дослідження, оцінку результатів, та підготовку матеріалу до друку).

5. **Bahniuk, N.**, Faustova, M., Riesbeck, K., Prokopchuk, Z., Paliy, V., Nazarchuk, O., & Loban, G. (2023). The correspondence of the carbapenemase genotype and phenotypic antimicrobial profiles of *Pseudomonas aeruginosa*. *The Medical and Ecological Problems*, 27(5-6), 45–50. <https://doi.org/10.31718/mep.2023.27.5-6.06>. (Здобувачка особисто провела пошук та аналіз літературних джерел за темою роботи, підготувала матеріали до друку).

6. Dmytriiev, D., Dobrovanov, O., Nazarchuk, O., Levchenko, V., **Bahniuk, N.**, Vidiseak, V., Supinova, M. (2022). Efficacy of inhaled antibiotics in infants with ventilator-associated pneumonia. *Lekarskyi Obzor*, 71 (6 – 7): 237-240. (Дисертантка провела огляд літератури щодо сучасних даних, підготувала матеріал до друку).

7. Levchenko, V., **Bahniuk, N.**, Nazarchuk, O., Dmytriiev, D., Melnychenko, M., Dudar, A., Grebeniuk, D. (2022). Investigation of Toll-like receptor 4 levels in patients with respiratory infections with individualized infusion and antimicrobial management. *Lekarskyi obzor*, 72(6): 260-267. (Авторка особисто проводила оцінку результатів та підготувала матеріал до друку)

8. Nagaichuk V., Nazarchuk H., **Bahniuk N.**, Chornopyschuk, R. M., Nazarchuk, O., Bebyk, V., Turzhanska, O. (2023). Occurrence of *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and sensitivity to antibiotics in patients at a tertiary burn center in 2015 – 2020. *Lekarskyi obzor*, 72(5), 217-223. (Авторка особисто проводила мікробіологічне дослідження, проводила оцінку результатів та підготувала матеріал до друку)

9. Nazarchuk, O., Nagaichuk, V., **Bahniuk, N.**, Nazarchuk, H., Rymsha, O., Dobrovanov, O., Tulchynskiy, H., Bebyk, V. (2023). Susceptibility to Antimicrobials of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Strains and Their blaVIM Variants in ICU of Regional Burn Centre. *Lekársky Obzor*. 72. 18-23. (Авторка вивчала чутливість до антибіотиків провідних збудників, підготувала матеріал до подачі)

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. **Bagnyuk, N. A.**, Nazarchuk, O. A., Babina, Y. M., Chornopyshechuk, R. M., & Kulyk, A. V. (2021). Antimicrobial activity of antiseptics in the prevention of postoperative infectious complications. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, (40), 33–36. <https://doi.org/10.31393/bba40-2020-05>. (Авторкою особисто проведено пошук та аналіз літературних джерел за темою роботи)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

11. Багнюк Н. А., Левченко Б.І., Дениско Т.В. Дослідження чутливості до антисептиків клінічних штамів *S. aureus*, що колонізують дихальні шляхи важкохворих з інфекційними ускладненнями, пов'язаними з наданням медичної допомоги Матеріали XXI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Довкілля і здоров'я», присвяченої 35-ій річниці Чорнобильської катастрофи – Тернопіль: ТНМУ-22-24 квітня 2021 р.- с.118-120. (Дисертантка досліджувала протимікробну активність антисептиків проти *S.aureus*, підготувала матеріали до друку)

12. Багнюк Н.А. Дослідження чутливості до антисептиків клінічних штамів, *P. aureginosa*, що колонізують дихальні шляхи важкохворих з інфекційними ускладненнями Матеріали XVIII Наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2021» Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова Студентське наукове товариство Рада молодих вчених м. Вінниця, 15-17 квітня. (Дисертантка досліджувала протимікробну активність антисептиків проти *P. aureginosa*, підготувала матеріали до друку).

13. Dmytriiev D.V., Nazarchuk O.A., Melnychenko M.V., Levchenko B.I., Bagniyk N.A. Diagnostic significance of Toll-like receptors 4 in critical patients with infectious complications of the respiratory organs. International scientific and practical conference «Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects»: Conference proceedings, February 26–27, 2021. Lublin, Republic of Poland: «Baltija Publishing», 2021. – 219-222. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-038-4-61>. *(Авторка особисто проводила мікробіологічне дослідження, підготувала матеріали).*

14. Назарчук О.А., Мельниченко М.В., Левченко Б.І., Багнюк Н.А. Діагностичне значення тол-подібних рецепторів 4 типу при виборі раціональної антибіотикотерапії у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання. Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині: матеріали науково-практичної міжнародної дистанційної конференції (26 березня 2021 р., м. Харків). – С. 110-112. *(Авторка особисто провела мікробіологічне дослідження, підготувала матеріали до друку)*

15. Назарчук О.А., Дениско Т.В., Грузевський О.А., Чернопищук Р.М., Багнюк Н.А. Дослідження чутливості референтних та клінічних штамів мікроорганізмів до сучасних антисептиків. Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині: матеріали науково-практичної міжнародної дистанційної конференції (26 березня 2021 р., м. Харків). – С. 67-68. *(Дисертантка досліджувала протимікробну активність антисептиків проти референтних та клінічних штамів мікроорганізмів, підготувала матеріали до друку)*

16. Буркот В. М., Багнюк Н. А., Левченко Б. І., Грицун Я. П. Антибіотикорезистентність клінічних штамів грамнегативних неферментуючих бактерій Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині: матеріали науково-практичної міжнародної дистанційної конференції (26 березня 2021 р., м. Харків), 57-59. *(Дисертантка досліджувала протимікробну активність антибіотиків проти грамнегативних неферментуючих бактерій, підготувала матеріали до друку)*

17. Багнюк Н.А. Дослідження чутливості до антисептиків клінічних штамів *S. aureus*, що колонізують дихальні шляхи важкохворих з коморбідними станами Науково-практична конференція з міжнародною участю «Захворювання внутрішніх органів: терапія, застосована на доказах», 13-14 травня 2021 року, м. Івано-Франківськ. – С. 15-16 *(Дисертантка досліджувала протимікробну активність антисептиків проти S.aureus, підготувала матеріали до друку)*.

18. Багнюк Н.А., Назарчук О.А., Дудар А.О. Протимікробна активність антисептичних засобів щодо провідних збудників інфекційних ускладнень у періопераційному періоді The international scientific and practical conference Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects 26-27 February 2021, Lublin Republic of Poland. – С. 227-230. <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-038-4-63>. *(Дисертантка досліджувала протимікробну активність антисептиків, підготувала матеріали до друку)*.

19. Nazarchuk O., Dmytriiev D., Melnychenko M., Levchenko B., Bahniuk N. Management of ventilator associated infectious complications in patients with inhalation of antiseptic and controlled infusion therapy due non-invasive monitoring of cardiac output. The European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) Online Xperience Congress, 15-18 June 2021. Athens, Greece. *(Дисертантка досліджувала протимікробну активність антисептиків, підготувала матеріали до друку)*

20. Nazarchuk O., Dmytriiev D., Melnychenko M., Levchenko B., Bahniuk N. (2022) Optimization of the target strategy of perioperative infusion therapy based on monitoring data of central hemodynamics in order to prevent complications 12-16.07.22, м. Кейптаун, Південно-Африканська Республіка – 11th Congress of the World Federation of Pediatric Intensive Care Societies, WFPICCS. *(Авторка особисто провела мікробіологічне дослідження, підготувала матеріали до друку)*

21. Левченко Б.І., Дмитрієв Д.В., Багнюк Н.А., Берцун К.Т., Назарчук О.А. (2022) Вплив інгаляційного введення аміноглікозидів на якість і тривалість ШВЛ у новонароджених з ВАП. Матеріали Конгресу Анестезіологів України

25–26 листопада 2022 року ст.48. (*Дисертантка досліджувала протимікробну активність антибіотиків , провела аналіз мікробіологічних досліджень*).

22. Багнюк Н.А. Дослідження чутливості до антисептиків клінічних штамів *A. baumannii*, що колонізують дихальні шляхи поранених з опіками. П'ятий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини 24-25 травня 2023 р. – С. 15-17.

23. Мельниченко М.В., Дмитрієв Д.В., Багнюк Н.А., Назарчук С.А. Дослідження інфекційного процесу у пацієнтів з респіраторними інфекціями, які отримують персоніфіковану антимікробну та інфузійну терапію П'ятий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини 24-25 травня 2023 р.; 73-75 (*Авторка особисто провела мікробіологічне дослідження та їх аналіз*).

24. Nazarchuk H. , Denysko T., Nazarchuk O., Bahniuk N., Bebyk V. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of antiseptics against clinical *Acinetobacter baumannii* strains isolated from combat wounds of the eye and eyelids Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE) 2023 15-17 June, 2023, Prague, Czech Republic page 58 (*Авторка досліджувала протимікробну активність антисептиків проти A. baumannii, підготувала матеріали до друку*)

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 *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, ентеробактерій *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. та домінуючого представника грампозитивних бактерій *S. 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_2 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.

Матеріали дисертаційних досліджень про спектр та властивості проблемних збудників інфекційних ускладнень органів дихання важкохворих, доцільність та ефективність інгаляційного застосування 0,02% декаметоксину у комплексному лікуванні важких хворих з респіраторними інфекційними ускладненнями використовуються в лекційному курсі та при проведенні практичних занять 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 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

Робота викладена українською мовою на 189 сторінках комп'ютерного тексту (основний текст 127 сторінок), складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що включає 155 найменувань (127 джерел латиницею та 28 кирилицею), додатків. Робота ілюстрована 17 таблицями та 34 рисунками.

У «Вступі» дисертації автор підкреслює актуальність теми, поставлені конкретні задачі дослідження, охарактеризовано об'єкт та предмет дослідження. Представлені дані про наукову новизну роботи та практичне значення, апробацію матеріалів дисертації на науково-практичних конференціях, їх впровадження в практику закладів освіти та охорони здоров'я тощо.

«Огляд літератури» базується на аналізі великої кількості сучасних наукових джерел інформації що включає 155 найменування (127 джерел латиницею та 28 кирилицею) та свідчить про вміння дисертанта опрацьовувати літературу, володіти методами синтезу наукової інформації. У огляді відображений сучасний стан знань аспектів профілактики інфекційних ускладнень органів дихання в хворих відділень інтенсивної терапії, новітні методи лікування.

У розділі «Матеріали та методи досліджень» автор надає відомості про контингент обстежених та методи, які були використанні, описує лікарські засоби та матеріали, які застосовувались в процесі виконання досліджень. Методи адекватні поставленим завданням та достатньо інформативні.

3-й розділ присвячений характеристиці мікробного спектру збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих та дослідження їх чутливості до антибіотиків, визначенні генетичних детермінант металобеталактамазної активності та оксациліназної активності досліджуваних клінічних штамів домінуючих грамнегативних мікроорганізмів

4-й розділ присвячений характеристиці чутливості збудників респіраторних ускладнень у важкохворих до антисептиків та вивчення їх комбінованої дії з антибіотиками

У 5-му розділі наведено експериментальне обґрунтування ефективності інгаляційного застосування декаметоксину при бактерійній респіраторній інфекції. Розділ ілюстрований графічним матеріалом результатів гістологічного дослідження легень та печінки лабораторних тварин.

6-й розділ присвячений дослідженню ефективності антимікробної терапії зі спрямованим місцевим введенням лікарського засобу на основі декаметоксину у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» лаконічно підсумовано одержані в процесі досліджень дані, наведені рекомендації щодо удосконалення схеми лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання з використанням комбінованого інгаляційного застосування

антисептичного препарату 0,02 % декаметоксину на фоні системної антибіотикотерапії.

Основні результати роботи сформульовані у 7 ретельно конкретизованих висновках, які відображають виконання поставлених завдань та досягнення мети дисертаційного дослідження. Робота ілюстрована 17 таблицями та 34 рисунками.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці. Результати дисертаційної роботи є науковим обґрунтуванням мікробіологічної, клінічної доцільності та ефективності 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 оксидазного стресу у еритроцитах та рівня ериптозу, швидшому покращенню клінічних показників пацієнтів, що, в свою чергу, скорочує термін лікування.

Результати дисертаційного дослідження, які характеризують і обґрунтовують ефективність застосування декаметоксину у комплексній програмі лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання та відкривають нові перспективи їх профілактики, можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр мікробіології, анестезіології та інтенсивної терапії, хірургії, фармакології та інших кафедр медико-біологічного профілю закладів вищої освіти.

Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності

Принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написання роботи Багнюк Н.А. на тему: «Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання (експериментально-клінічне дослідження)» не були порушені автором. За результатами перевірки дисертації на плагіат програмним засобом «Unicheck», 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.

Результати обговорення презентації на засіданні кафедри

На засіданні кафедри мікробіології та запрошених представників, кафедри медицини катастроф та військової медицини, кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова заслухано доповідь, під час якої дисертантка продемонструвала глибоке володіння матеріалами дослідження, уміння чітко відповідати на поставлені запитання, дотримуватись таймінгу доповіді. Представлена інформація у доповіді змістовно відповідає матеріалам дослідження.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота оформлена згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Узагальнюючи дані, які були представлені у рецензіях, слід відзначити, що на час проведення фахового семінару для апробації дисертації всі неточності були усунені, зауваження рецензентів ліквідовані. Претензій до дисертанта та його дослідження немає. Дисертаційна робота в повній мірі відповідає спеціальності 222 «Медицина».

ВИСНОВОК

Дисертація Багнюк Наталії Анатоліївни на тему: «Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання (експериментально-клінічне дослідження)», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, в якій висвітлені нові науково обґрунтовані результати досліджень, виконаних здобувачем особисто, 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.

Результати, які були одержані під час виконання дисертаційної роботи, мають суттєве значення для сучасної медицини, а також підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. За визначеними основними змістовними ознаками, науковою новизною, актуальністю, теоретичним і практичним значенням, висновкам та рекомендаціям дисертація повною мірою відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341 та від 19 травня 2023 р. № 502 та оформлена відповідно до наказу МОН України № 40 від 12. 01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та рекомендується до проведення публічного захисту дисертації з метою присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Висновок підготовлено за результатами фахового семінару, який відбувся 14 березня 2024 року на кафедрі мікробіології за участі фахівців кафедр кафедри мікробіології та запрошених представників кафедри медицини катастроф та військової медицини, кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Головуючий на засіданні
завідувач кафедри мікробіології
ВНМУ ім. М. І. Пирогова
д.мед.н., професор

14.03.2024 р.



Підпис Ковальчук В.
Завіряю
Валентин Ковальчук відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М. І. Пирогова
Валентин Ковальчук
«14» березня 2024 р.

Валентин КОВАЛЬЧУК