

## ВІДГУК

### на дисертаційну роботу Красій Наталії Іванівни

“Біологічні властивості та динаміка формування антибіотикорезистентності мікроорганізмів у хворих зі штучною вентиляцією легень”

за спеціальністю 03.00.07- мікробіологія,  
представленої на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук

**Актуальність теми та її зв'язок з науковими програмами, планами, темами.** Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги (ІПМД), продовжують залишатися складною проблемою, незважаючи на об'єднання зусиль світової медичної спільноти під егідою ВООЗ для зменшення їх негативного тягаря для людей.

Медико-соціальне значення ІПМД визначається значною часткою їх у структурі захворюваності пацієнтів і медичного персоналу, високою летальністю хворих і додатковою смертністю людей внаслідок зараження збудниками ІПМД, інвалідизацією та суттєвим зростанням дороговартості лікування внаслідок прямих і непрямих видатків.

Заклади охорони здоров'я стали екологічною нішею для великої кількості як патогенних, так і умовно-патогенних бактеріальних агентів, які спричиняють як локалізовані, так і генералізовані форми захворювань.

Посеред основних шести груп ІПМД госпітальні пневмонії обіймають високі рангові позиції як за поширеністю, так і за показниками летальності: 2-3 рангове місце і 1 місце, відповідно, а виникають вони у госпіталізованих хворих різних профілів стаціонарів. Найвищий ризик виникнення пневмоній є у пацієнтів відділень анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ), особливо у хворих, які перебувають на штучній вентиляції легень (ШВЛ).

Пневмонії є поліетіологічними, але лєвова частка їх зумовлена бактеріальними агентами з різних таксономічних груп. Так, за даними мета-аналізу експертів Європейського Центру з контролю захворювань, найбільш значимими збудниками пневмоній є *Staphylococcus aureus* (21,8 %); бактерії родини *Enterobacteriaceae* (20,2 %), у тому числі *Pseudomonas* spp. (17,2 %);

*Enterococcus spp.* (10,0 %), *Escherichia coli* (9,1 %); гриби роду *Candida spp.* (8,8 %); коагулонегативні *Staphylococcus epidermidis* (7,0 %); *Acinetobacter spp.* (5,1 %).

Проблемою є не лише широкий спектр бактерій, які викликають пневмонії, але й те, що мікроорганізми є резистентними до антибіотиків, володіють підвищеною стійкістю до чинників довкілля, дезінфектантів. Різноманітні механізми формування антибіотикорезистентності сприяють становленню і закріпленню госпітальних штамів бактерій, що суттєво погіршує прогноз лікування пацієнтів. Низка об'єктивних і суб'єктивних причин не дозволяє коректно оцінити проблему антибіотикорезистентності збудників ППМД в нашій державі, а відповідно до того і розробити адекватні заходи для зменшення цього негативного явища.

Усе вищевикладене визначає актуальність і вагомість теми дисертаційної роботи Красій Наталії Іванівни, що присвячена вивченню спектру і біологічних властивостей збудників госпітальних пневмоній, у тому числі у хворих зі штучною вентиляцією легень, а також динаміки формування антибіотикорезистентності виявлених етіологічних бактеріальних агентів.

Дисертаційна робота виконувалася в межах наукових досліджень Державного вищого навчального закладу (ДВНЗ) «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» як частина планової наукової роботи кафедри хірургії навчально-наукового інституту післядипломної освіти «Розробка методів підвищення безпеки та ефективності оперативного лікування основних хірургічних захворювань в умовах поліморбідності» № державної реєстрації 0113U01276, шифр теми 617.55-089.-U 36.8., в рамках державної науково-технічної програми «Розробка і впровадження стандартів сучасних технологій діагностики та лікування найбільш поширених захворювань в охорону здоров'я України» (код програмної класифікації 2301040).

**Наукова новизна основних положень, висновків, практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Наукова новизна основних положень, висновків, практичних рекомендацій дисертаційної роботи Н.І. Красій не викликає сумніву, оскільки автор впродовж 2012-2015 років вперше планомірно на засадах доказової медицини здійснила на регіональному рівні мікробіологічний моніторинг циркулюючих штамів у ВАІТ і пульмонологічному відділенні, а також провела аналіз отриманих результатів.

Уперше з використанням сучасних мікробіологічних методів проведено співставлення і відслідковано зміни видового спектру умовно патогенних мікроорганізмів із врахуванням стану пацієнтів. Автор вперше у регіоні досліджень вивчила динаміку зміни антибіотикочутливості ізолятів до усіх груп антибіотиків, що використовувалися в лікуванні хворих, і показала суттєві відмінності процесів посеред різних умовно патогенних мікроорганізмів, а також й однотипних бактерій в часовому вимірі.

**Практичне значення отриманих результатів.** Поглиблення наукових уявлень про реальні процеси і закономірності формування резистентності до антибіотиків дозволяє оптимізувати вибір схем лікування хворих.

Запровадження стандартизованої міжнародної системи моніторингу циркулюючих штамів WHO-NET 5.1 у роботу закладів охорони здоров'я привело у відповідність до стандартів ВООЗ бактеріологічний контроль за біотичними й абіотичними об'єктами і середовища існування у місцях проведення досліджень.

Вкрай важливо, що Наталія Іванівна широко впровадила результати досліджень, тим самим покращила організацію і проведення профілактичних і протиепідемічних заходів щодо ШМД у комунальному закладі «Тернопільська університетська лікарня», Тернопільській комунальній міській лікарні швидкої допомоги. Особливо слід зауважити значимість поширення автором отриманих знань і даних для майбутніх медиків шляхом запровадження у навчальний процес кафедр мікробіології, вірусології

багатьох вищих медичних закладів: ДВНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

**Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків та практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Багатопланові дослідження дисертантом здійснені з використанням адекватних до означеної мети методів мікробіологічних досліджень: мікроскопічного, класичного бактеріологічного з ідентифікацією ізолятів та визначенням їх антибіотикограм, експериментального – для оцінювання адгезивних властивостей виділених штамів мікроорганізмів. Усі етапи аналізу належно аргументовані та статистично опрацьовані.

Обсяг проведених досліджень є достатнім для узагальнення і виведення закономірностей явищ, що вивчалися. Дисертаційне дослідження сплановано чітко і коректно виконане за принципами доказової медицини, що дає підставу стверджувати про високу наукову цінність роботи, а отримані результати є достовірними.

Висновки обґрунтовані, базуються на результатах власних досліджень. На підставі багатопланових досліджень автором сформульовані важливі практичні рекомендації щодо мікробіологічного моніторингу в закладах охорони здоров'я для оптимізації профілактичних і протиепідемічних заходів щодо ШІМД.

Аналіз результатів усіх етапів дослідження виконано високопрофесійно з використання статистичних методів систематизації й опрацювання фактичного матеріалу.

**Особистий внесок здобувача.** Наталія Іванівна провела великий обсяг роботи на усіх етапах планування і виконання дисертаційної роботи. Під керівництвом наукового керівника дисертаційного дослідження визначила мету і завдання роботи. Вона самостійно здійснила літературний пошук і

аналіз першоджерел вітчизняних і зарубіжних авторів щодо обраної теми наукових досліджень; безпосередньо провела весь обсяг мікробіологічних досліджень, аналіз отриманих даних, їх статистичне опрацювання та інтерпретацію. Автор узагальнила і виклала результати досліджень, адекватно запровадила їх у роботу практичної ланки охорони здоров'я і навчальний процес. Слід зазначити, що Н.І. Красій особисто сформулювала висновки і практичні рекомендації.

**Повнота викладення та апробації основних наукових положень, висновків та практичних рекомендацій дисертаційної роботи.**

Результати дисертації опубліковано у 20 наукових працях, у тому числі у 6 статтях фахових видань рекомендованих ДАК України, з них 1 стаття у журналі, що включений до наукометричної бази Google Scholar, 1 – міжнародної наукометричної бази SciVerse Scopus, EBSCOhost, Google Scholar). Автор має одну одноосібну статтю, 2 статті в зарубіжних виданнях, 12 публікацій в збірниках тез доповідей наукових конференцій.

Матеріали роботи доповідалися на 11 міжнародних, всеукраїнських і регіональних конференціях.

Усі дані, викладені в зазначених публікаціях, за змістом і за формою відповідають дисертаційному рукопису.

**Відповідність дисертації профілю спеціалізованої вченої ради.** Дисертація за актуальністю обраної теми, змістом та обсягом матеріалу, науковою новизною, практичним значенням цілком відповідає профілю спеціалізованої вченої ради К 05.600.05.

**Ідентичність змісту автореферату і основних положень дисертації.** **Структура та зміст дисертації.** Автореферат оформлений згідно з вимогами ДАК України, за змістом ідентичний дисертації у розрізі висвітлення основних її частин.

Структура дисертаційної роботи відповідає вимогам до кандидатських дисертацій і включає наступні блоки: вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, два розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення

одержаних результатів, висновки та список використаних джерел з 273 найменувань (кирилицею – 161; латиною – 112). Робота представлена на 172 сторінках, містить 22 таблиці та 20 рисунків.

У вступі Наталія Іванівна виклала актуальність проведеного дисертаційного дослідження, зазначивши його медико-соціальну вагомість, мету і завдання, наукову новизну, теоретичну і практичну значимість. Автор чітко вказала взаємозв'язок з науковими програмами і темами, а також свій особистий внесок, рівні апробації та запровадження результатів досліджень. Проведене нами оцінювання кожного із зазначених пунктів засвідчило їх відповідність вимогам ДАК України до кандидатської дисертаційної роботи.

В огляді літератури висвітлені проблеми ППМД з акцентом на особливості мікроорганізмів, які спричиняють ці захворювання. Автор детально проаналізувала стан проблеми у різних країнах світу й нашої держави, особливості госпітальних пневмоній у стаціонарах різного профілю. Дисертант наголосила на широкому спектрі патогенних і умовно патогенних бактеріальних агентів, що спричиняють госпітальні пневмонії, особливо глибоко проаналізувала проблему виникнення цієї патології у відділеннях інтенсивної терапії, під час проведення реанімаційних заходів, різнопланових медичних утручаннях, що супроводжуються інтубацією, штучною вентиляцією легень, тощо.

Заслуговує також позитивної оцінки поглиблений аналіз біологічних властивостей мікроорганізмів з огляду їх спроможності формувати госпітальні штами зі специфічними ознаками за вірулентністю, контагіозністю, стійкістю у довкіллі, у тому числі до дезінфектантів, антисептиків. Особливо слід відзначити адекватність проведеного аналізу щодо набуття бактеріями різних таксономічних груп резистентності до антибіотиків, змін біологічних властивостей бактерій, зокрема за показниками їх адгезивності. Логічно і чітко викладено мікробіологічні аспекти проблеми ППМД у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, показано сучасні досягнення і невирішені питання госпітальних пневмоній.

Важливо, що автор провела пошук і щодо питань попередження формування полірезистентності мікроорганізмів, як глобальної проблеми ІПМД.

У цілому, цей розділ свідчить про вміння Наталії Іванівни до пошуку і наукового аналізу інформації з обраної теми, високий рівень теоретичних знань щодо мікробіологічних аспектів ІПМД, механізмів і закономірностей формування екосистемних зв'язків збудників у стаціонарах різного профілю.

Розділ 2 «Матеріали та методи дослідження» за викладеними об'єктами, обсягами та методами свідчить про належний сучасний науковий рівень усіх проведених досліджень, а методи статистичного опрацювання результатів – про достовірність як польових клінічних, так і експериментальних даних і належний рівень доказовості результатів дисертаційної роботи.

Розділ 3 власних досліджень присвячений характеристиці спектру мікроорганізмів, які були ізольовані з клінічного матеріалу хворих за роки досліджень. Наталія Іванівна провела детальний аналіз 519 ізолятів бактеріальних агентів і грибів із врахуванням основних груп мікроорганізмів назагал і біотипів їх вегетації у пацієнтів. Дуже важливо, що для мікробіологічних досліджень дисертант планомірно проводила відбір клінічного матеріалу з трахеобронхіального дерева, ротоглотки, ранових поверхонь, сечі.

Багаторічні мікробіологічні обстеження хворих у ВАІТ засвідчили про переважання у клінічному матеріалі бактерій родини *Enterobacteriaceae*, а також значну частку серед ізолятів з різних біотопів пацієнтів неферментуючих грамнегативних бактерій. Варто наголосити на дуже важливому аспекті роботи, що стосується динаміки змін видового спектру мікроорганізмів за чотири роки досліджень.

Дисертант зазначає, що сталою проблемою була контамінація нижніх відділів респіраторного тракту *P. aeruginosa*, а також суттєве зростання частоти вилучення *Acinetobacter spp.*, *K. pneumoniae*, тоді як *Enterobacter spp.* впродовж цього часу поступово перестали циркулювати. Другою важливою

знахідкою була відносно низька частка вилучення з цього біотопу патогенних і умовно-патогенних стафілококів (*S. aureus*, *S. epidermidis* і *S. saprophyticus*), де частота виділення *S. aureus* була у 6 разів вищою, ніж інших видів.

Інший розподіл видового складу вилучених бактерій був при бактеріологічному дослідженні змивів із ротоглотки. Тут домінували госпітальні штами *K. pneumoniae*, з вираженою тенденцією до збільшення частки серед усіх ізолятів на фоні зниження кількості *Enterobacter spp.* та інших ентеробактерій. Щодо грампозитивних коків, то автор дала правильну інтерпретацію зростанню кількості вилучень стафілококів зі слизівки ротоглотки та їх клінічного значення.

Важливим для практичної медицини є виявлена автором відмінність у видовому складі ізолятів із респіраторного тракту, оскільки Наталія Іванівна вперше для регіону дослідження виявила домінування у нижніх відділах дихальних шляхів неферментуючих грамнегативних бактерій (*Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*). Ця інформація вкрай важлива для практичних лікарів, які опікуються лікування пацієнтів у ВАІТ.

Важливим мікробіологічним критерієм становлення і циркуляції клебсієл, як госпітальних штамів, було вилучення, зі щорічним зростанням частки, ізолятів *K. pneumoniae* зі сечі хворих у ВАІТ. Переважання серед ізолятів *E. coli* теж становило проблему для цієї групи пацієнтів.

Дисертантка показала значимість *K. pneumoniae* (31,9 %), *P. aeruginosa* (14,9 %), *Staphylococcus spp.* (22,3 %) у виникненні запальних уражень ранових поверхонь у хворих, які перебували на лікуванні у ВАІТ.

Доцільним було проведення порівняльного аналізу ізолятів від хворих двох відділень: ВАІТ та пульмонологічного. Наталія Іванівна шляхом проведення багаторічних мікробіологічних досліджень довела провідне значення *K. pneumoniae* в обох відділеннях, а також виявила зростання ролі *Staphylococcus spp.* і *Enterobacter spp.* у виникненні пневмоній у пульмонологічному відділенні.

Розділ 4 присвячений аналізу чутливості до антибіотиків клінічних



штамів мікроорганізмів став логічним продовженням попереднього розділу. Автор з використанням класичних бактеріологічних методів і високоінформативних сучасних технологій (комп'ютерна програма WHO-NET 5.1) дослідила чутливість до антибіотиків отриманих ізолятів із різних біотопів. Найвища частка полірезистентних штамів була серед ізолятів з трахеального аспірату (54,6 %) і ранового вмісту (53,4 %).

Варто відзначити належний рівень аналізу отриманих результатів щодо стійкості бактерій із врахуванням таксономії клінічних штамів із різних клінічних зразків, груп і конкретних офіційних препаратів для антибіотикотерапії в динаміці років дослідження. Цими дослідженнями Наталія Іванівна виявила суттєві відмінності у формуванні антибіотикорезистентності бактерій до різних груп препаратів та різнонаправлені тенденції у цих процесах, як об'єктивний прояв еволюції мікроорганізмів.

Високе практичне значення мають виконані автором порівняльні дослідження клінічних штамів з ВАІТ та пульмонологічного відділення. Дисертант на великому фактичному матеріалі показала суттєві відмінності у чутливості до антибіотиків бактеріальних агентів у залежності від профілю стаціонару. Тим самим, на засадах доказової медицини, вона розкрила різні можливості та підходи до терапії хворих із врахуванням регіональних особливостей.

Високу наукову цінність мають експериментальні дослідження, проведені дисертанткою з метою розкриття патогенетичних механізмів впливу вилучених ізолятів шляхом вивчення адгезивних властивостей мікроорганізмів. Адекватно сплановані дослідження дозволили автору оцінити вірулентний потенціал ізолятів і провести ранжування бактеріальних агентів за адгезивною активністю. Вперше було показано, що клінічні штами, виділені від хворих у ВАІТ, мали вищу адгезивну активність.

Дуже важливим етапом було вивчення кореляції між антибіотикочутливістю і адгезивною активністю клінічних штамів із

врахуванням їх таксономії. Автор виявила прямий кореляційний зв'язок між цими ознаками для актуальних ізолятів від хворих у ВАІТ, тоді як для ізолятів від пацієнтів пульмонологічного відділення спостерігалась зворотна залежність.

По завершенню описування результатів власних досліджень Наталія Іванівна стисло і повно узагальнила кожний розділ, а також виклала список власних друкованих праць, у яких оприлюднено результати конкретного розділу досліджень.

Наталія Іванівна провела поглиблений аналіз та узагальнення результатів досліджень, що представлено у наступному розділі. Вона вдало співставила отримані результати з даними провідних науковців світу і нашої держави, логічно дала тлумачення у разі розбіжностей чи відмінностей у прояві певних явищ.

Висновки відповідають поставленим завданням, сформульовані чітко і містять конкретні дані, отримані при виконанні дисертаційної роботи.

Список використаних джерел представлений у відповідності до вимог ДАКу, містить першоджерела включно до року завершення виконання дисертаційної роботи.

Звичайно, як і у всякій великій роботі, є ряд зауважень, які не можемо не озвучити. На нашу думку, автор могла би доповнити ілюстраційний матеріал при описі вивчення антибіотикорезистентності клінічних ізолятів фотографіями для кращого сприйняття інформації. Кращому сприйняттю матеріалу при описуванні адгезивних властивостей сприяло би також представлення порівняльних знімків.

Виявлені окремі стилістичні та орфографічні помилки не є суттєвими.

**Питання:** У порядку дискусії у мене є деякі запитання, на які б хотілося почути відповідь автора дисертаційної роботи, а саме:

1. Чи виявляли Ви поєднане інфікування бактеріальними збудниками дихальних шляхів у хворих на пневмонії, чи то були лише випадки моноінфекцій?

2. Якщо Ви виявляли поєднане інфікування, то які асоціації мікроорганізмів були найтипівішими у хворих у ВАІТ?
3. Чи існувала залежність вилучених ізолятів з трахеального аспірату у хворих на ШВЛ від терміну відбору клінічного матеріалу для бактеріологічних досліджень?
4. При яких мікробних асоціаціях у верхніх і / чи нижніх відділах респіраторного тракту мала місце найвища летальність серед хворих на ШВЛ у ВАІТ?

Наведені запитання не знижують наукової цінності і позитивної оцінки дисертаційної роботи, а також теоретичного та практичного її значення для охорони здоров'я.

## **ВИСНОВОК**

Дисертаційна робота Красій Наталії Іванівни на тему: «Біологічні властивості та динаміка формування антибіотикорезистентності мікроорганізмів у хворих зі штучною вентиляцією легень», подана на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07– мікробіологія, є завершеною науково-дослідною роботою, що спрямована на вирішення актуальної для нашої країни проблеми – підвищенні ефективності методів прогнозування, боротьби та профілактики інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, на підставі мікробіологічного моніторингу, містить суттєві елементи новизни, має як теоретичне, так і практичне значення.

За актуальністю та своєю новизною дисертація відповідає вимогам МОН України, сформульованим у п. 11 "Положення про порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника" і «Порядку присудження наукових ступенів і

присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого Постановою КМУ від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р.), а її автор заслуговує на присудження наукового ступеню кандидата медичних наук за фахом 03.00.07 – мікробіологія.

Завідувач кафедри епідеміології  
Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького,  
доктор медичних наук, професор



Н.О. Виноград

Підпис д. мед. н., проф. Н.О. Виноград засвідчую.

Вчений секретар ЛНМУ імені Данила Галицького,

С.П. Ягело

