

## АНОТАЦІЯ

Павлюк С. В. Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування декаметоксину та фторхінолонів для профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень в офтальмології. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2020.

Дисертація присвячена мікробіологічному обґрунтуванню підходів щодо підвищення ефективності профілактики та лікування інфекційних ускладнень офтальмохірургії шляхом комбінованого застосування сучасних лікарських антисептичних препаратів на основі декаметоксину (ДКМ) та фторхінолонів.

В ході досліджень вивчено структуру мікробіоти ока, компетентної у спричиненні інфекційно-запальних ускладнень після хірургічних втручань на органі зору. Одержано нові дані щодо біологічних властивостей умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізують ділянку хірургічного втручання на оці; вперше обґрунтовано доцільність комбінованого застосування сучасного антисептичного препарату на основі декаметоксину разом із фторхінолонами, зокрема левофлоксацином. Обстежено 120 пацієнтів, серед яких виявлено колонізацію слизової оболонки ока умовно-патогенними мікроорганізмами в 55 % випадків. Зі слизової оболонки ока обстежених виділено, ідентифіковано, досліджено 67 клінічних штамів мікроорганізмів.

В структурі мікробіоти, виділеної з періокулярної ділянки, встановлено переважання грампозитивних мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* (39,2 %), *Staphylococcus epidermidis* (9,0 %), *Staphylococcus saprophiticus* (7,2 %). В окремих випадках виділяли грамнегативні бактерії *Proteus vulgaris* (0,8 %).

Проведені дослідження протимікробної чутливості до антибактеріальних препаратів та антисептиків клінічних та музейних штамів стафілококів – збудників інфекційно-запальних ускладнень офтальмохірургії, за результатами якого отримано дані щодо стрімкого розвитку антибіотикорезистентності серед клінічних штамів умовно-патогенної мікрофлори. У клінічних штамів грампозитивних бактерій встановлено варіабельну стійкість до антибіотиків: бета-лактамів (14 – 31 %), аміноглікозидів (12 – 22 %), фторхінолонів (4 – 45 %), цефалоспоринів (2 – 16 %). Стафілококи володіли найвищою чутливістю до левофлоксацину (65 %), моксіфлоксацину (90 %), тобраміцину (78 %) та гентаміцину (71 %).

Доведено високу протимікробну активність антисептичних препаратів на основі катіонних поверхнево-активних сполук декаметоксину (ДКМ), офтальмодеку, декасану та окомістину щодо умовно-патогенних бактерій та поповнено новими даними уявлення щодо чутливості даних збудників інфекційно-запальних ускладнень в офтальмохірургії.

Встановлено, що ДКМ має найменші значення мінімальної бактеріостатичної (МБсК) ( $0,72 \pm 0,09$  мкг/мл) і мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК) ( $3,19 \pm 0,40$  мкг/мл) серед всіх досліджених протимікробних засобів. Дослідження показало, що МБсК та МБцК інших антисептиків та антибіотиків суттєво перевищують відповідні концентрації ДКМ (від 3,5 до 102, 7 раз;  $p < 0,05$ ).

Доведено, що присутність суббактеріостатичних значень ( $1/4$  МБсК) ДКМ забезпечувало зростання чутливості резистентних і помірнорезистентних штамів *S. aureus* до фторхінолонів. Так, МБсК ципрофлоксацину в присутності ДКМ зменшилась майже в 4 рази, норфлоксацину – в 5,5 рази, офлоксацину – в 6,8 рази, левофлоксацину – в 14,9 рази, моксіфлоксацину в 7,1 рази. Середнє значення МБцК пріоритетного фторхінолону левофлоксацину знизилось в 6,9 рази в присутності ДКМ. Дослідженням доведено середнє коливання кратності підвищення чутливості стійких штамів *S. aureus* до фторхінолонів в діапазоні

5,7 – 9,2 раза, що обґрунтовує доцільність комбінованого використання даних хіміотерапевтичних препаратів та антисептиків в клінічних умовах.

Сталіфолоки демонструють повільний темп формування резистентності до антисептиків з групи катіонних поверхнево-активних сполук. В результаті дослідження доведено появу стійкості бактерій після 30 пасажів культивування в середовищі з ДКМ, однак в концентраціях, нижчих за вміст препарату в лікарських формах. Встановлено середній темп розвитку резистентності до антисептика окомістину. Вже після 20 пасажів виявлено ріст бактерій в середовищі із концентрацією засобу в готовій лікарській формі. За результатами дослідження формування стійкості стафілококів до левофлоксацину доведено стрімкий ріст згубних концентрацій в арифметичній прогресії після 10 пасажів. Після 10 пасажів ефективна концентрація левофлоксацину перевищувала концентрацію готової лікарської форми препарату (5000 мкг/мл).

Результатами експериментального дослідження доведено відсутність токсичного впливу антисептика офтальмодека на тканини ока і паренхіматозні органи тварин при місцевому застосуванні тривалістю 10 діб. У лабораторних тварин при застосуванні тільки левофлоксацину виявлено гістологічно проліферацію епітелію (10 – 11 шарів) проти 3 – 5 шарів в контрольній групі, набряк епітелію і власної речовини, порушення стратифікації шарів, розшарування волокон, значну дегенерацію і відшарування внутрішнього ендотеліального шару.

Аналіз морфологічних змін дистрофічного характеру паренхіматозних органів показав наявність незначного токсичного впливу фторхінолону левофлоксацину при тривалому застосуванні очних крапель (4 рази на добу протягом 10 діб). Доведено, що комбіноване застосування ДКМ із левофлоксацином мало подібний вплив на організм, спричиняючи більш виражені дистрофічні та компенсаторно-приспосувальні зміни в тканинах паренхіматозних органів на світло-оптичному рівні в порівнянні з тваринами, які отримували офтальмодек та фізіологічний розчин.

В клінічному дослідженні встановлено, що у половини пацієнтів ознаки місцевого запального процесу ока після операції зумовлені присутністю стафілококів. Комбіноване застосування левофлоксацину з ДКМ-вмісним антисептиком офтальмодеком шляхом чотирикратних інстиляцій кожні 15 – 20 хв періопераційно сприяло швидкому регресу клінічних ознак запалення і скороченню терміну лікування.

Вперше доведено здатність ДКМ зменшувати негативний метаболічний вплив на якісний склад сльози. Результатами досліджень нативної кристалографії слізної рідини показано мінімальний вплив офтальмодеку на противагу від наявних змін структури сльози під впливом левофлоксацину. Комбіноване застосування антисептика ДКМ з фторхінолоном забезпечувало нормалізацію якісних параметрів слізної рідини: збільшення частки чіткого розподілу на центр і периферію до 52,5 %, зростання кількості великих кристалів солей до 45,0 %, збільшення вдвічі (в порівнянні з ізольованим використанням левофлоксацину) типових фігур із 1-3 топічним діленням до 60,6 %.

Таким чином, комбіноване використання ДКМ та фторхінолонів забезпечує ефективне знищення умовно-патогенної мікробіоти в періокулярній ділянці, сприяючи швидкому припиненню явищ запального процесу, зменшенню кератотоксичного та метаболічного впливу ізольованого застосування антимікробних хіміотерапевтичних фторхінолонових засобів, без збільшення концентрації, кратності введення останніх, необхідності застосування додаткових протимікробних засобів, що обґрунтовує доцільність їх застосування у комплексі періопераційних профілактичних антимікробних заходів та лікуванні хворих з післяопераційними інфекційними ускладненнями в офтальмології.

Ключові слова: антибіотики, антибіотикорезистентність, антисептики, декаметоксин, декасан, офтальмодек, офтальмологія, офтальмохірургія, інфекційні ускладнення, фторхінолони.

## Список публікацій здобувача.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

1. Павлюк С. В. Наш досвід застосування мікрошунта Ex-Press при хірургічному лікуванні глаукоми / С. В. Павлюк, І. В. Будзінська, Г. Г. Назарчук // Міжнародний науково-практичний журнал «Офтальмологія». – 2016. – № 3 (05). – С. 95-100. *(Автор провела аналіз клінічного дослідження, підготувала матеріали до друку).*

2. Антимікробні властивості антибіотиків, декаметоксину® та фторхінолонів / А. О. Дудар, Г. К. Палій, А. В. Кулик, С. В. Павлюк, Д. В. Палій // Biomedical and biosocial anthropology. – 2017. – № 29. – С. 58-62. *(Дисертант особисто провела дослідження протимікробної активності антибіотиків, декаметоксину, фторхінолонів).*

3. Характеристика резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 417-421. *(Здобувачем особисто проведено пошук та аналіз літературних джерел за темою роботи, проведено бактеріологічні дослідження).*

4. Павлюк С. В. Випадок успішного застосування антимікробного лікування важкого каналікуліту / С. В. Павлюк // Офтальмологический журнал. Научно-практический журнал для офтальмологов. – 2018. – № 5 (484). – С. 75-76. *(Автор описала випадок використання антисептика декаметоксина в комбінації з антибіотиками, підготувала до публікації).*

5. Обґрунтування застосування антисептичних препаратів в системі профілактичних і лікувальних заходів (огляд літератури) / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій, О. А. Назарчук, К. В. Агафонов, А. О. Дудар // Буковинський медичний вісник. Український науково-практичний журнал. – 2018. – Т. 22, № 4 (88). – С. 138-146. *(Дисертант провела пошук літератури,*

*проаналізувала стан проблеми профілактики гнійно-запальних ускладнень в офтальмохірургії, підготувала матеріали до друку).*

6. Дослідження впливу очних антимікробних крапель на тканини ока та внутрішніх органів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик // Вісник проблем біології та медицини. Український науково-практичний журнал. – 2019. – Вип. 1, Т. 1 (148). – С. 282-286. *(Автор вивчила вплив антимікробних крапель на тканини ока та паренхіматозних органів тварин, підготувала матеріали до друку).*

7. The research of antibacterial properties of decamethoxin, decasan, horosten / H. K. Palii, A. O. Dudar, S. V. Pavliuk, O. A. Nazarchuk, D. V. Palii, A. V. Kulyk // Journal of Education, Health and Sport. – 2019. – Vol. 9, № 10. – P. 94-102. *(Дисертант особисто вивчила, проаналізувала формування резистентності до антисептиків на основі декаметоксину).*

8. Дослідження впливу комбінованого застосування антисептика декаметоксину і фторхінолонів на клінічні штами *S. Aureus* / О. А. Назарчук, С. В. Павлюк, Г. Г. Назарчук, В. М. Мруг, А. О. Дудар, Л. К. Сорокоумова // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 80-83. *(Здобувач дослідила комбінований вплив протимікробних засобів на клінічні штами *S. aureus*, провела аналіз експериментальних даних).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

9. Новітні підходи до вивчення, використання антисептичних препаратів / В. Г. Палій, А. О. Дудар, Д. В. Палій, С. В. Павлюк, О. В. Яцула // Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека : наук.-практ. конф., присвячена щорічним «Читанням» пам'яті акад. Л. В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського Національної академії медичних наук України», 12-13 жовт. 2016 р. : матеріали конф. – Київ, 2016. – С. 89-90. *(Дисертант дослідила літературні дані щодо визначення напрямку у вивченні протимікробної активності сучасних лікарських препаратів).*

10. Вивчення дії антимікробних препаратів на збудників гнійно-запальних процесів очей / Г. К. Палій, А. О. Дудар, Н. В. Задерей, О. В. Яцула, С. В. Павлюк // Довкілля і здоров'я : наук.-практ. конф., 25 берез. 2017 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2017. – С. 200-201 (*Дисертант провела дослідження протимікробної активності комбінованого впливу антисептиків і фторхінолонів на збудників періокулярної ділянки, готувала матеріали до друку тез*).

11. До оптимізації використання антисептиків, фторхінолонів для лікування та профілактики у пацієнтів з гнійно-запальними процесами / А. О. Дудар, Н. В. Задерей, О. В. Яцула, С. В. Павлюк // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : I Міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 берез. 2017 р. : матеріали конф. – Харків : НФУ, 2017. – С. 106-107. (*Дисертант провела дослідження протимікробної активності комбінованого впливу антисептиків і фторхінолонів*).

12. Архипюк Ю. О. Вивчення біологічних властивостей та розповсюдження *Helicobacter pylori* / Ю. О. Архипюк, С. В. Павлюк // Перший крок в науку – 2017 : XIV Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, 26-28 квіт. 2017 р. : матеріали конф. – Вінниця : ФОП Корзун Д. Ю., 2017. – С. 9-10. (*Автор виконала мікробіологічні дослідження біологічних властивостей умовно-патогенного мікроорганізму*).

13. Pavlyuk S. Experience of Ex-Press filter implantation in surgical glaucoma treatment / S. Pavlyuk, I. Budzinska, G. Nazarchuk // Abstract E-book : Congress of European society of Ophthalmology (SOE), 10-13 June, 2017 : materials of the congress. – Barcelona, Spain, 2017. – P. 95-96. (*Здобувач провела клінічне дослідження та аналіз результатів за темою роботи*).

14. Комбінована антибактеріальна дія антисептиків, антибіотиків та її роль в етіотропному лікуванні пацієнтів / А. О. Дудар, Д. В. Палій, С. В. Павлюк, Н. В. Задерей, О. В. Яцула, А. В. Кулик // Перспективи розвитку медичної науки і освіти : Всеукр. наук.-метод. конф., що присвячена 25-річчю Медичного інституту Сумського Державного Університету, 16-17 листоп.

2017р. : тези доп. – Суми : СДУ, 2017. – С. 14. *(Здобувач особисто провела забір матеріалу для дослідження, виділила клінічні штами S. aureus).*

15. Павлюк С. В. Вивчення властивостей сучасних антисептиків та антибіотиків / С. В. Павлюк // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29 січ. 2018 р. : матеріали конф. – Чернівці : БДМУ, 2018. – С. 52-53. *(Дисертант особисто вивчила протимікробні властивості антисептиків і антибіотиків, провела аналіз, підготувала тези до друку).*

16. Протимікробні, фізико-хімічні властивості та формування в мікроорганізмів резистентності до лікарських препаратів на основі чотирьохвалентного азоту / Г. К. Палій, О. А. Назарчук, Д. В. Палій, С. В. Павлюк, О. В. Яцула, Н. В. Задерей, А. О. Дудар, А. В. Кулик // Сучасні проблеми антибіотикотерапії та формування антибіотикорезистентності : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29 січ. 2018 р. : матеріали конф. – Чернівці : БДМУ, 2018. – С. 130-132. *(Автор дослідила формування резистентності до протимікробних препаратів).*

17. Дослідження резистентності мікроорганізмів до антимікробних препаратів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Д. В. Палій, А. В. Кулик // European Biomedical Young Scientist Conference NMAPE : наук.-практ. конф. з міжнар. участю (до 100-річчя заснування НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України), 19-21 квітня 2018 р. : матеріали конф. – Київ, 2018. – С. 86-88. *(Здобувач провела пошук та аналіз літературних джерел за темою наукової роботи).*

18. Дослідження механізму дії протимікробних засобів на стафілококи / Г. К. Палій, А. О. Дудар, Д. В. Палій, С. В. Павлюк, А. В. Кулик // Довкілля і здоров'я : наук.-практ. конф., 27-28 квіт. 2018 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2018. – С. 130-131. *(Здобувач виділила клінічні штами S. aureus, вивчила їх чутливість до антимікробних засобів).*

19. Дослідження формування резистентності стафілококів до антисептичних лікарських засобів / Г. К. Палій, С. В. Павлюк, Д. В. Палій,



А. О. Дудар, А. В. Кулик // I Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів, паразитологів : наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 16-17 трав. 2019 р. : матеріали конф. – Харків, 2019 // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2019. – Додаток № 1 – С. 87-88. *(Автор вивчила формування в мікроорганізмів резистентності до декаметоксину та мірамістину).*

20. Вплив антимікробних засобів на морфологічну будову внутрішніх органів / С. В. Павлюк, Д. В. Палій, А. О. Дудар, А. В. Кулик // Довкілля і здоров'я : наук.-практ. конф., 25-26 квіт. 2019 р. : матеріали конф. Тернопіль : Укрмедкнига, 2019. – С. 131-132. *(Дисертант вивчила вплив антимікробних крапель на тканини рогівки і паренхіматозних органів тварин, підготувала матеріали до друку).*

21. Антистафілококові властивості антисептичних лікарських засобів з декаметоксином / Д. В. Палій, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, А. В. Кулик // Актуальні питання сучасної мікробіології та імунології : всеукр. наук.-практ. конф., присвячена 90-річчю акад. А. Я. Циганенко, 24-26 черв. 2019 р. : матеріали конф. – Харків : ХНМУ, 2019. – С. 77-79. *(Здобувач виділила клінічні штами *S. aureus*, вивчила їх чутливість до антисептика на основі декаметоксину, проаналізувала протимікробні властивості антисептичного засобу).*

22. Дослідження комбінованої дії антисептика декаметоксину та фторхінолонів на мікроорганізми роду *Staphylococcus* / О. А. Назарчук, С. В. Павлюк, А. О. Дудар, Г. Д. Сукманська, А. В. Кулик // Мікробіологічні читання пам'яті професора Юрія Леонідовича Волянського : наук.-практ. конф., 12 лют., 2020 р. : матеріали конф. – Харків : ФОП Бровін О. В., 2020. – С. 65-66. *(Здобувач провела дослідження протимікробної дії фторхінолонів, декаметоксину та їх комбінації, провела аналіз даних і підготувала тези до друку).*