

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМ. М.І. ПИРОГОВА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця

на правах рукопису

Багнюк Наталія Анатоліївна

УДК: 616-089.5-031.84/ 168.1-084:616-001.4:615.28

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОБҐРУНТУВАННЯ СПРЯМОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ
АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ У ВАЖКОХВОРИХ З ІНФЕКЦІЙНИМИ
УСКЛАДНЕННЯМИ ОРГАНІВ ДИХАННЯ
(експериментально-клінічне дослідження)**

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

спеціальність 222 Медицина

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Н. А. Багнюк

Науковий керівник

Назарчук Олександр Адамович, професор кафедри мікробіології закладу вищої освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, доцент

Вінниця 2024

АНОТАЦІЯ

Багнюк Н.А. Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання (експериментально-клінічне дослідження) – 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, 2024.

Метою дисертаційної роботи є підвищення ефективності лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов’язаних із наданням медичної допомоги, шляхом мікробіологічного, експериментального, клінічного обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів.

Дисертація присвячена обґрунтуванню спрямованого застосування антимікробних засобів шляхом інгаляційного введення на фоні системної антимікробної терапії у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання. В ході досліджень вивчено етіологію основних збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих з опіками, виділено та ідентифіковано 159 клінічних ізолятів. Встановлено, що серед ізольованих від тяжкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання умовно-патогенних мікроорганізмів грамнегативні паличкоподібні бактерії виділяли у 8,9 разів частіше (89,9 %), ніж грампозитивних збудників. Домінуючими представниками мікробіоти вогнищ респіраторних ускладнень у пацієнтів, які перебували на штучній вентиляції легень, встановлено *Pseudomonas aeruginosa* (32,1 %), *Klebsiella pneumoniae* (27,0 %), *Acinetobacter baumannii* (23,9 %), *Enterobacter* spp. (6,9 %) та *Staphylococcus aureus* (10,1 %).

Умовно-патогенні мікроорганізми, які колонізували дихальні шляхи тяжкохворих пацієнтів, проявляли варіабельну чутливість до антибіотиків, зокрема незначна кількість штамів *P. aeruginosa* зберігали чутливість до піперациліну/тазобактаму (37,3%). Чутливість до цефалоспоринів не

перевищувала 41,2 %. Резистентність серед клінічних штамів *P. aeruginosa* до фторхінолонів становила 76,5 %, до карбапенемів 58,8 – 74,5 %. Резистентність до ампіциліну визначили у 100 % досліджуваних культур *K. pneumoniae*. Стійкість клебсієл до цефалоспоринів визначили у 88,4 – 97,7 % ізолятів, до фторхінолонів – у 97,7 – 100 % досліджуваних культур. Встановлено посередню активність карбапенемів щодо *Klebsiella* spp., резистентність до яких коливалась в межах 67,4 – 72,2 %. Частки резистентних ізолятів роду *Acinetobacter* до ампіциліну/сульбактаму та піперациліну/тазобактаму складали відповідно 76,3 та 100,0 %, до фторхінолонів – 100,0 та 97,4%. Встановлено також абсолютну стійкість *A. baumannii* до цефтазидиму (100,0%). Відсоток резистентних представників роду *Acinetobacter* до карбапенемів досягав 60,0 %. Рівень резистентності *Enterobacter* spp. до бета-лактамних антибіотиків становив 45,5 – 81,8 %, до усіх фторхінолонів 90,9 %, до карбапенемів 27,3 – 36,4 %. Клінічні штами представників родів *Pseudomonas* (49,0 %) та *Klebsiella* (44,2 %) за результатами молекулярно-генетичного дослідження визначено найчастішими продуцентами інтегрон-кодованої метало- β -лактамази класу В, що несуть ген *bla_{VIM}*. Генетично-детермінована продукція оксациліназної групи β -лактамаз класу D була притаманна *K. pneumoniae* (32,6 % та 44,2 %). Відсоток ізолятів *P. aeruginosa*, *A. baumannii* та *Enterobacter* spp., у яких виявили гени *bla_{OXA-23}* становив 9,1-11,8 %, в той час як носіїв гену *bla_{OXA-40}* визначили серед 10,5-18,2 % штамів.

Дослідженнями встановлено, що клінічні штами *S.aureus* мали найвищу чутливість до декаметоксину (ДКМ) (мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) $8,5 \pm 2,26$ мкг/мл) та хлоргексидину біглюконату (МІК $12,4 \pm 3,90$ мкг/мл). Бактерицидна дія мірамістину, хлоргексидину біглюконату та полігексаніду на клінічні ізоляти бактерій роду *Enterobacter* поступалась відповідному показнику ДКМ в 1,8 рази, що засвідчували відповідні мінімальні бактерицидні концентрації (МБЦК) досліджуваних антисептиків: $34,7 \pm 4,72$ мкг/мл; $34,8 \pm 4,64$ мкг/мл; $35,5 \pm 5,61$ мкг/мл та $19,3 \pm 1,9$ мкг/мл

($p \leq 0,05$). МІК хлоргексидину ($39,9 \pm 6,23$ мкг/мл), полігексаніду ($50,3 \pm 7,70$ мкг/мл) та октенідину ($55,3 \pm 6,26$ мкг/мл) щодо *A. baumannii* перевищували відповідний показник для ДКМ ($20,9 \pm 2,74$ мкг/мл) в 1,9, 2,4 та 2,6 рази, відповідно. МБцК октенідину ($111,5 \pm 9,56$ мкг/мл), хлоргексидину ($127,6 \pm 10,24$ мкг/мл) та полігексаніду ($134,2 \pm 15,14$ мкг/мл) щодо *P. aeruginosa* достовірно перевищували МБцК ДКМ ($81,8 \pm 3,67$ мкг/мл; $p \leq 0,05$). Доведено, що клінічні штами золотистого стафілококу у присутності суббактеріостатичних концентрацій ДКМ відновлюють фенотипову чутливість до амоксициліну/клавуланату, меропенему та змінюють категорію із стійких до антибіотика на чутливих при підвищеній експозиції у в.т.ч. і у випадку застосування захищених пеніцилінів та цефтріаксону. ДКМ в суббактеріостатичних дозах достовірно підвищує 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* підвищують свою чутливість до антибіотиків в 2,2-4,6 рази в середовищах із суббактеріостатичними концентраціями ДКМ.

Експериментальне дослідження на моделях респіраторних бактеріальних інфекцій у мишей (білі миші лінії BALB/c, вагою 18-29 г (n=90)) продемонструвало високу ефективність антисептика ДКМ. Інгаляційне введення антисептика ДКМ сприяло зниженню летальності при моделюванні у тварин ацинетобактерної інфекції із 42 % до 25 %, при стафілококовій інфекції – з 57 % до 27 %. Встановлено, що на противагу рівню мікробного навантаження у легенях мишей, інфікованих *A. baumannii* на 5-ту добу дослідження, який складав $(1,8 \pm 0,4) \times 10^4$ КУО/г, за умов інгаляційного введення ДКМ цей показник в інфікованих тварин становив $(2,4 \pm 0,2) \times 10^2$ КУО/г. При інгаляційному застосуванні ДКМ рівень бактеріального навантаження *S. aureus* у легенях тварин знаходився в межах $(1,0 \pm 0,2) \times 10^2$ КУО/г, порівняно з рівнем стафілокока у групі мишей без лікування $((2,0 \pm 0,4) \times 10^4$ КУО/г).

Отримані в роботі результати клінічного спостереження за пацієнтами із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів, пов'язаних з штучною вентиляцією легень, на тлі опікової травми, підтверджують ефективність додаткового спрямованого застосування 0,02 % розчину ДКМ (декасан) за допомогою інгаляцій в протоколі стандартного лікування. Так, доведено швидке зниження в динаміці рівня мікробного навантаження у аспіраті з дихальних шляхів пацієнтів на 5-7-9-й дні лікування у 2,0, 3,0 та 3,4 рази відповідно, порівняно з кількістю бактерій у досліджуваному матеріалі на початку лікування ($p < 0,0001$). Показано достовірне зниження температури тіла пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних з респіраторною підтримкою, через 48 год при інгаляційній терапії з антисептиком ДКМ, у порівнянні зі значенням до початку лікування. Встановлено помітне зменшення кількості мокротиння вже з 3-ої доби у пацієнтів при інгаляційному введенні ДКМ, що на дві доби раніше, ніж при застосуванні лише системної антибіотикотерапії у пацієнтів групи контролю. Встановлено з 48 год після початку лікування статистично значуще підвищення сатурації O_2 крові (на 9,9%) у пацієнтів, які отримували інгаляційно ДКМ. Доведено, що спрямоване ведення додатково розпиленого ДКМ у вогнище інфекційно-запального процесу дихальних шляхів, достовірно знижує показники ериптозу вже після 96 год лікування ($p < 0,001$) у порівнянні зі стандартною системною антибіотикотерапією важкохворих з інфекційними ускладненнями, пов'язаних з штучною вентиляцією легень.

Результати мікробіологічного, експериментального, лабораторних, клінічних досліджень обґрунтовують ефективність застосування декаметоксину у комплексній програмі лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання та відкривають нові перспективи їх профілактики.

Ключові слова: антибіотики, антибіотикорезистентність, антисептики, бактерії, інфекційні ускладнення, пов'язані з респіраторною підтримкою,

вентилятор-асоційована пневмонія, ериптоз, протимікробна дія, умовно-патогенні збудники, оксидативний стрес.

SUMMARY

Bahniuk N. A. Substantiation of directed administration of antimicrobials in critically ill patients with infectious complications of respiratory organs (experimental and clinical research) – Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for obtaining a degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 “Health Care”, in specialty 222 “Medicine”. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2024.

The aim of the dissertation is to increase the effectiveness of treatment of critically ill patients with infectious complications of the respiratory system associated with the provision of medical care, through microbiological, clinical substantiation of the targeted use of antimicrobial agents.

The dissertation is devoted to the substantiation of the targeted use of antimicrobial agents by inhalation administration accompanied with the standard systemic antimicrobial therapy in critically ill patients with infectious complications of the respiratory system.

In the research there was studied the etiology of the main pathogens of infectious respiratory complications in critically ill with burns, 159 clinical strains of microorganisms were isolated and identified. Among isolated from critically ill patients with respiratory infectious complications opportunistic microorganisms Gram-negative bacilli were isolated 8,9 times more often (89,9 %), than Gram-positive ones. The dominant representatives of the microbiota of foci of respiratory complications in patients who received mechanical lung ventilation were *Pseudomonas aeruginosa* (32,1 %), *Klebsiella pneumoniae* (27,0 %), *Acinetobacter baumannii* (23,9 %), *Enterobacter* spp. (6,9 %) та *Staphylococcus aureus* (10,1 %). Opportunistic organisms that colonized the respiratory tract of critically ill patients showed variable sensitivity to antibiotics, in particular, a small number of

P. aeruginosa strains remained sensitive to piperacillin/tazobactam (37,3%). Susceptibility to cephalosporins did not exceed 41,2%. Resistance among clinical strains of *P. aeruginosa* to fluoroquinolones was 76,5%, to carbapenems 58,8 – 74,5%.

Resistance to ampicillin was determined in 100 % of the studied *K. pneumoniae* cultures. The resistance of *Klebsiella* to cephalosporins was determined in 88,4 – 97,7% of isolates, to fluoroquinolones – in 97,7 – 100 % of the studied microbial cultures. Moderate activity of carbapenems against *Klebsiella* spp. was established, resistance to which ranged from 67,4 to 72,2%. The proportion of *Acinetobacter* isolates resistant to ampicillin/sulbactam and piperacillin/tazobactam was 76,3 and 100,0%, respectively, and 100,0 and 97,4% to fluoroquinolones. Absolute resistance of *A. baumannii* to ceftazidime (100,0%) was also established. The percentage of resistant representatives of the genus *Acinetobacter* to carbapenems reached 60,0%. The level of resistance of *Enterobacter* spp. to beta-lactam antibiotics was 45,5 – 81,8%, to all fluoroquinolones 90,9%, to carbapenems 27,3 – 36,4%.

Clinical strains of representatives of the genera *Pseudomonas* (49,0%) and *Klebsiella* (44,2%) were identified as the most frequent producers of integron-encoded metallo- β -lactamase class B, carrying the *bla_{VIM}* gene, according to the results of a molecular genetic study. Генетично-детермінована продукція оксациліназної групи β -лактамаз класу D притаманна *K. pneumoniae* (32,6 % та 44,2 %). Genetically determined production of the oxacillinase group of β -lactamase class D characterised *K. pneumoniae* (32,6% and 44,2%). The percentage of isolates of *P. aeruginosa*, *A. baumannii* and *Enterobacter* spp., in which *bla_{OXA-23}* genes were detected was 9,1-11,8 %, while *bla_{OXA-40}* gene carriers were determined among 10,5-18,2 % strains.

Studies have shown that clinical strains of *S. aureus* had the highest sensitivity to decamethoxine (DCM) (minimum inhibitory concentration (MIC) 8.5 ± 2.26 $\mu\text{g/ml}$) and chlorhexidine bigluconate (MIC 12.4 ± 3.90 $\mu\text{g/ml}$). The bactericidal effect of miramistin, chlorhexidine digluconate and polyhexanide

against clinical isolates of bacteria of the genus *Enterobacter* was 1.8 times lower than the corresponding DCM effect, which was evidenced by the corresponding minimum bactericidal concentrations (MBcC) of the studied antiseptics: $34,7 \pm 4,72$ $\mu\text{g/ml}$; $34,8 \pm 4,64$ $\mu\text{g/ml}$; $35,5 \pm 5,61$ $\mu\text{g/ml}$ and $19,3 \pm 1,9$ $\mu\text{g/ml}$ ($p \leq 0,05$). The MIC of chlorhexidine ($39,9 \pm 6,23$ $\mu\text{g/ml}$), polyhexanide ($50,3 \pm 7,70$ $\mu\text{g/ml}$) and octenidine ($55,3 \pm 6,26$ $\mu\text{g/ml}$) against *A. baumannii* exceeded the corresponding values for DCM ($20,9 \pm 2,74$ $\mu\text{g/ml}$) by 1,9; 2,4 and 2,6 times, respectively. MBcCs of octenidine ($111,5 \pm 9,56$ $\mu\text{g/ml}$), chlorhexidine ($127,6 \pm 10,24$ $\mu\text{g/ml}$) and polyhexanide ($134,2 \pm 15,14$ $\mu\text{g/ml}$) for *P. aeruginosa* significantly exceeded MBcC DCM ($81,8 \pm 3,67$ $\mu\text{g/ml}$; $p \leq 0,05$).

In the presence of subbacteriostatic concentrations of DCM clinical strains of *Staphylococcus aureus* have been proven to restore their phenotypic sensitivity to amoxicillin/clavulanate, meropenem and change the category from antibiotic-resistant to susceptible with increased exposure, including in the case of the use of protected penicillin and ceftriaxone. DCM in subbacteriostatic doses significantly increases the sensitivity of *P. aeruginosa* and *A. baumannii* to the main antipseudomonal antibiotics by 4,6-7 times and 5,3-8,2 times, respectively. Clinical strains of *K. pneumoniae* increased their sensitivity to antibiotics by 2,2-4,6 times in media with subbacteriostatic concentrations of DCM.

An experimental study on models of respiratory bacterial infections in mice (white mice of the BALB/c line, weighing 18-29 g ($n=90$)) demonstrated the high effectiveness of the antiseptic DCM. It was found that in contrast to the level of microbial load in the lungs of mice infected with *A. baumannii* on the 5th day of the study, which was $(1,8 \pm 0,4) \times 10^4$ CFU/g, when inhalation administration of DCM had been used, the microbial load in infected animals was $2,4 \pm 0,2 \times 10^2$ CFU/g. With inhalation use of DCM, the level of bacterial load of *S. aureus* in the lungs of animals ranged $(1,0 \pm 0,2) \times 10^2$ CFU/g, in comparison with the level of staphylococcus in the group of mice without treatment ($(2,0 \pm 0,4) \times 10^4$ CFU/g).

The results of clinical observation of patients with infectious complications of the respiratory tract associated with artificial lung ventilation against the

background of burn trauma confirm the effectiveness of additional targeted use of 0.02% DCM solution (Decasan) by inhalation in the standard treatment protocol. Thus, a rapid decrease in the dynamics of the level of microbial load in the aspirate from the respiratory tract of patients on the 5-7-9th day of treatment by 2.0, 3.0 and 3, 4 times, respectively, compared to the number of bacteria in the studied material at the beginning of treatment ($p < 0.0001$).

A significant decrease in body temperature of patients with respiratory infections associated with respiratory support after 48 hours with inhalation therapy with the antiseptic DCM was shown compared to the value before the start of treatment. The significant decrease in the amount of sputum from the 3rd day was found in patients with inhalation administration of DCM, which is two days earlier than with the use of systemic antibiotic therapy alone in patients of the control group. In a 48 hours after the start of treatment, a statistically significant increase in blood O₂ saturation (by 9,9%) was found in patients receiving inhaled DCM. It has been proved that the directed administration of additionally sprayed DCM into the focus of the infectious and inflammatory process of the respiratory tract significantly reduces the indicators of eryptosis after 96 hours of treatment ($p < 0,001$) in comparison with standard systemic antibiotic therapy of seriously ill patients with infectious complications associated with mechanical lung ventilation.

The results of microbiological, experimental, laboratory and clinical studies substantiate the effectiveness of the use of decametoxin in a comprehensive program for the treatment of seriously ill patients with infectious complications of the respiratory system and open up new prospects for their prevention.

Key words: antibiotics, antibiotic resistance, antiseptics, bacteria, infectious complications associated with respiratory support, ventilator-associated pneumonia, eryptosis, antimicrobial action, opportunistic pathogens, oxidative stress.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, 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).
2. Denysko, T. V., Nazarchuk, O. A., Gruzevskiy, 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/>.
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>.
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).
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>.
6. Dmytriiev, D, Dobrovanov, O, Nazarchuk, O, Levchenko, B, **Bahniuk, N.**, Vidiscak, V., Supinova, M. (2022). Efficacy of inhaled antibiotics in infants with ventilator-associated pneumonia. *Lekarsky Obzor*, 71 (6 – 7): 237-240.

7. Levchenko, B., **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. *Lekarsky obzor*, 72(6): 260-267.

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. *Lekarsky obzor*, 72(5), 217-223.

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.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації

10. **Bagnyuk, N. A.**, Nazarchuk, O. A., Babina, Y. M., Chornopyschuk, 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>.

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.

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.

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>.

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.

15. Назарчук О.А. , Дениско Т.В., Грузевський О.А. , Чернопишук 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.

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.

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.

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>

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.

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.

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.

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

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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА	
ЕТІОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ	
ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ВАЖКОХВОРИХ ТА СУЧАСНІ АСПЕКТИ	
ЇХ АНТИМІКРОБНОЇ ТЕРАПІЇ.....	
	30
1.1. Мікробіологічна характеристика структури та властивостей провідних збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важко хворих – сучасний стан проблеми	30
1.2. Сучасні аспекти профілактики інфекційних ускладнень органів дихання в хворих відділень інтенсивної терапії, новітні методи лікування	34
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	
	45
2.1. Характеристика осіб, які брали участь у дослідженні	45
2.2. Методи виділення та ідентифікація мікроорганізмів	46
2.3. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків та антисептиків.....	48
2.4. Визначення індексу антимікробної резистентності та індексу активності антисептиків.....	50
2.5. Характеристика антисептичних препаратів, що використовували у дослідженні	51
2.6. Методика молекулярно-генетичного дослідження генетичних детермінант резистентності у збудників респіраторних інфекційних ускладнень у важкохворих	56
2.7. Методика визначення ефективності використання антисептика декаметоксину при експериментальних моделях респіраторних бактеріальних інфекцій у мишей.....	56

	16
2.8. Клініко-лабораторні методи дослідження ефективності антисептика декаметоксину при інфекційних ускладненнях дихальних шляхів у пацієнтів з опіковою травмою.....	61
2.9. Методи статистичного аналізу результатів.....	64
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОБНОГО СПЕКТРУ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ВАЖКОХВОРИХ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ.....	65
3.1. Характеристика спектру провідних збудників інфекційних ускладнень органів дихання.....	65
3.2. Характеристика чутливості до антибіотиків збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих.....	67
3.3. Співвідношення генотипового та фенотипового антимікробного профілю грамнегативних збудників інфекційних ускладнень органів дихання.....	78
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЧУТЛИВОСТІ ЗБУДНИКІВ РЕСПІРАТОРНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАЖКОХВОРИХ ДО АНТИСЕПТИКІВ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ З АНТИБІОТИКАМИ.....	85
4.1. Характеристика чутливості до антисептиків збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих	85
4.2. Характеристика чутливості полірезистентних збудників респіраторних ускладнень у важкохворих до антибіотиків в присутності декасану	96
РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ АНТИСЕПТИКА ДЕКАМЕТОКСИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЯХ РЕСПІРАТОРНИХ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ	101

	17
5.1. Експериментально-мікробіологічне дослідження ефективності інгаляційного застосування декаметоксину при бактерійній респіраторній інфекції.....	102
5.2. Гістологічне дослідження ефективності інгаляційного застосування антисептика декаметоксину при експериментальних моделях респіраторних бактеріальних інфекцій.....	111
РОЗДІЛ 6. ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИМІКРОБНОЇ ТЕРАПІЇ ЗІ СПРЯМОВАНИМ МІСЦЕВИМ ВВЕДЕННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ДЕКАМЕТОКСИНУ У ВАЖКОХВОРИХ З ІНФЕКЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ОРГАНІВ ДИХАННЯ	120
6.1. Клінічна характеристика перебігу інфекційних ускладнень дихальних шляхів, пов'язаних з наданням медичної допомоги, у пацієнтів з опіковою травмою.....	120
6.2. Динаміка рівня мікробного навантаження дихальних шляхів у тяжкохворих при лікуванні.....	130
6.3. Дослідження рівня ериптозу та оксидативного стресу еритроцитів у пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання на тлі опікової хвороби.....	132
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	140
ВИСНОВКИ	150
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	154
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ	155
ДОДАТКИ	179
Додаток А	179
Додаток Б	182
Додаток В	188

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АФК	– активні форми кисню
ВАП	– вентилятор-асоційована пневмонія
ВАІТ	– відділення інтенсивної терапії
ВНМУ	– Вінницький національний медичний університет
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЕ	– гематоксилін-еозин
ГРВІ	– гостре респіраторне вірусне захворювання
ДДМ	– диско-дифузійний метод
ДКМ	– декаметоксин
ДМСО	– диметилсульфоксид
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота
ЖСА	– жовточно-сольовий агар
ІАА	– індекс активності антисептика
КУО	– колонієутворююча одиниця
МБсК	– мінімальна бактеріостатична концентрація
МБцК	– мінімальна бактерицидна концентрація
МКК	– мінімальна інгібуюча концентрація
МПА	– М'ясо-пептонний агар
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
ПАР	– поверхнево-активна речовина
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПЛР-РЧ	– полімеразна ланцюгова реакція в режимі «реального часу»
СЯНЛ	– сегментоядерні нейтрофільні лейкоцити
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень
ШВЛ	– штучна вентиляція легень
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
ANOVA	– однофакторний дисперсійний аналіз
АРІ	– індекс антимікробної резистентності

H&E	– гематоксилін та еозин
H2DCFDA	– 2',7'-дихлордигідрофлуоресцеїну діацетат
VIM	– Верона інтегрон-кодована метало- β -лактамаза <i>Metallo-β-laktamaza, kodovana intehro</i>
MFI	– значення середньої інтенсивності флуоресценції
MRSA	– резистентність до метициліну <i>S. aureus</i>
EARS-Net	Європейська мережа епідеміологічного нагляду
EUCAST	– European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
ESKAPE	– <i>Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter species</i>
FSC	– пряме розсіювання (forward scatter)
FSC-low	– низький рівень прямого розсіювання сигналів (low forward scatter signaling)
KPC	– карбапенем-гідролізуюча β -лактамаза клебсієла
OXA	– оксацилін-гідролізуюча β -лактамаза
PBS	фосфатний буферний розчин
NDM	– Нью-Делі метало- β -лактамаза
IMP	– імепенемаза
log₁₀	– десятковий логарифм

ВСТУП

Актуальність 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) [1]. За даними літератури ВАП вражає одну третину пацієнтів, які перебувають на ШВЛ і викликає від 5% до 10% летальних випадків [2].

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 [2, 3].

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* [4 – 6]. 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 [7, 8]. У зв'язку з постійним набуттям нових генів антимікробної

резистентності ESKAPE патогени на сьогодні формують парадигму резистентності, патогенезу та розповсюдження інфекцій у клінічних умовах. Незважаючи 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 [7, 9].

З цього випливає, що швидка і точна мікробіологічна діагностика має вирішальне значення у випадку ВАП, оскільки лікарі можуть почати вчасне 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 [4].

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 [7, 10, 11].

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 резистентності. 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. [13 – 15].

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.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М. І. Пирогова і є фрагментом виконання планових комплексних наукових тем «Дослідження біологічних властивостей мікроорганізмів, віднесених Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку «провідних патогенів», що несуть найбільшу загрозу для здоров'я людини, та розробка засобів боротьби з ними» (0117U006903), «Дослідження біологічних властивостей збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, та розробка засобів боротьби з ними» (0123U101070), співвиконавцем яких є здобувачка.

Мета – підвищити ефективність лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних із наданням медичної допомоги, шляхом мікробіологічного, експериментального, клінічного обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів.

Завдання дослідження:

1. Визначити характер мікробного спектру провідних збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих, пов'язаних з наданням медичної допомоги, та особливості їх чутливості до антибіотиків.

2. Встановити фенотипові та молекулярно-генетичні детермінанти антибіотикорезистентності у клінічних штамів проблемних умовно-патогенних збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих.

3. Дослідити протимікробні властивості антисептиків та їх дію на клінічні штами умовнопатогенних мікроорганізмів, виділених від пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання.

4. Визначити *in vitro* доцільність комбінованого застосування антимікробних засобів різного механізму дії в боротьбі з антибіотикорезистентними штамми збудників інфекційних ускладнень, пов'язаних з інвазивною респіраторною підтримкою у важкохворих.

5. Експериментально обґрунтувати доцільність комбінованого застосування антимікробних засобів різного механізму дії в осередку запалення при інфекційних ускладненнях, спричинених антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів.

6. Оптимізувати та провести мікробіологічне, клінічне дослідження ефективності комбінованої антимікробної терапії важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання зі спрямованим інгаляційним введенням лікарського антисептичного засобу на основі декаметоксину у вогнище запалення.

Об'єкт дослідження – інфекційні ускладнення органів дихання, пов'язані з наданням медичної допомоги.

Предмет дослідження: видовий склад та властивості мікробіоти, яка колонізує органи дихання важкохворих з інфекційними ускладненнями, пов'язаними з наданням медичної допомоги; вплив антимікробних засобів на мікроорганізми даного біотопу.

Методи дослідження. *Інформаційно-аналітичний* (систематизація та узагальнення літературних даних щодо мікробіологічних аспектів розвитку, профілактики, лікування інфекційних ускладнень органів дихання у тяжкохворих); *мікробіологічні* (мікроскопічний метод, бактеріологічний метод, визначення чутливості мікроорганізмів до протимікробних засобів); *молекулярно-генетичний метод* (визначення генів антибіотикорезистентності грамнегативних бактерій); *біологічний метод* (визначення ефективності використання антисептика декаметоксину (ДКМ) при експериментальних

моделях респіраторних бактеріальних інфекцій у мишей); *гісто-морфологічні* (мікроскопічна оцінка морфологічного стану тканин легень та печінки у мишей з експериментально змодельованими респіраторними бактеріальними інфекціями); *клініко-лабораторні методи* (збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження, визначення рівня сатурації, метод флуоресцентних зондів, метод проточної цитометрії); *математико-статистичні методи* (методи описової статистики, методи варіаційної статистики, t-критерій Стюдента, однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA: один фактор) з поправкою Бонферроні).

Наукова новизна одержаних результатів.

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 опіковою та мінно-вибуховими травмами. Встановлено, що 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.

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, встановлено два основні фенотипові резистотипи представників цього роду: 1) резистентні до усіх незахищених цефалоспоринів (45,5%); 2) резистентні до усіх антибіотиків, крім амікацину, цефтазидиму/авібактаму та карбапенемів (45,5%). Виявлено два основні фенотипові резистотипи *S. aureus*, що колонізували відповідних біотоп у важкохворих з ускладненнями органів дихання: 1) резистентні до усіх бета-лактамів та аміноглікозидів (31,3%); 2) 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 при моделюванні у тварин ацинетобактерної і стафілокової інфекцій.

Вперше обґрунтовано та 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).

Практичне значення дисертаційного дослідження. 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 оксидазного стресу у еритроцитах та рівня ериптозу, швидшому покращенню клінічних показників пацієнтів, що, в свою чергу, скорочує термін лікування.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджені в навчальну, наукову роботу закладів вищої медичної освіти і 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».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням авторки. Дисертанткою самостійно обраний напрям дослідження та, за консультативної допомоги наукового керівника, визначені мета та завдання дослідження. Авторкою самостійно проведений інформаційно-патентний пошук, систематизація та аналіз доступних вітчизняних та закордонних джерел літератури за обраною тематикою, обрані методи дослідження та окреслений дизайн та алгоритм його проведення.

Здобувачка самостійно проводила забір біоматеріалу та подальше його мікробіологічне дослідження з визначенням чутливості до протимікробних засобів. Авторкою власноруч проведене клінічне обстеження пацієнтів та експериментальні методи дослідження. Особисто дисертантом проведена

первинна обробка результатів дослідження, їх статистичний аналіз, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Здобувачкою розроблено та впроваджено в практику метод інгаляційного застосування декаметоксину для лікування респіраторних інфекційних ускладнень у важкохворих. У всіх наукових публікаціях в рамках дисертаційного дослідження вагомий внесок належить авторці.

Апробація результатів дослідження. Основні наукові положення дисертації було представлено, обговорено та позитивно оцінено на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Довкілля і здоров'я» присвяченої 35-ій річниці Чорнобильської катастрофи (Тернопіль, 2021); XVIII науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку-2021» (Вінниця, 2021); міжнародній науково-практичній конференції «Medicine and Health care in modern society: topical issues and current aspects» (Lublin, Republic of Poland, 2021); міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині» (Харків, 2021); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Захворювання внутрішніх органів: терапія, застосована на доказах» (Івано-Франківськ, 2021); The European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) Online Xperience Congress (Athens, Greece, 2021); 11th Congress of the World Federation of Pediatric Intensive Care Societies, WFPICCS (Кейптаун, Південно-Африканська Республіка, 2022); Конгресі Анестезіологів України (Київ, 2022); науково-практичній конференції «П'ятий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини» (Харків, 2023); міжнародній науково-практичній конференції «Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE)» (Prague, Czech Republic, 2023).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 20 наукових праць, з них 3 статті у фахових наукових виданнях МОН України категорії В, 6 статей у міжнародних фахових виданнях, що входять до наукометричних баз даних

Scopus, 1 стаття у науковому виданні іншої держави, 10 тез доповідей в матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Робота викладена українською мовою на 191 сторінці 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.

РОЗДІЛ 1

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕТІОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ВАЖКОХВОРИХ ТА СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЇХ АНТИМІКРОБНОЇ ТЕРАПІЇ

1.1. Мікробіологічна характеристика структури та властивостей провідних збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих – сучасний стан проблеми.

Ризик розвитку інфекційних ускладнень органів дихання у пацієнтів ВАІТ з важкими ураженнями та за наявності супутньої патології значно збільшується, наприклад, у важкохворих з опіковою травмою, політравмою, бойовою травмою, тощо. Хворі з опіками дихальних шляхів, які потребують ранньої респіраторної підтримки, знаходяться в групі зі збільшеним ризиком таких інфекційних ускладнень, що є серйозною медико-соціальною та економічною проблемою через суттєве збільшення тривалості їх лікування, високого рівня летальності у разі мікробного ураження органів дихання, пов'язаного з наданням медичної допомоги та збільшення витрат на медичне обслуговування. Вентилятор-асоційована пневмонія є грізним інфекційним ускладненням у такої категорії пацієнтів. [1, 3, 16, 17].

Як відомо, ВАП належить до різновидів пневмонії, що виникає у хворих, які перебувають на ШВЛ протягом не менше 48 годин та відсутності ознак пневмонії до моменту інтубації трахеї. В патогенезі розвитку зазначеної патології виділяють декілька важливих факторів. Так, ендотрахеальна трубка може слугувати шляхом руху умовно-патогенних та патогенних бактерій, які розмножуються в ротовій порожнині та поширюються в нижні дихальні шляхи у т.ч. в легені. До встановлених шляхів потрапляння мікроорганізмів у дихальну систему належить мікроаспірація орофарингеального секрету навколо неідеального ущільнення манжети ендотрахеальної трубки. Колонізація ж

орофарингеальної ділянки умовно-патогенними мікроорганізмами може бути як екзогенною – інфікування нозокоміальними бактеріями з наволишнього середовища або через передачу медичними працівниками від одного пацієнта до іншого, так і ендогенною. Відомо, що у важкохворих змінюється склад та властивості мікробіоти – можливе розростання ендогенних грамнегативних бактерій кишківника, які можуть мігрувати у дихальні шляхи. Також, на ендотрахеальній трубці мікроорганізми можуть утворювати такі адаптивні механізми як біоплівку, що в свою чергу, спрацьовує як резервуар для мікроорганізмів, в якому вони захищені від дії антибіотиків. Такі умови призводять до зниженню ефективності системного лікування. Важливим моментом є те, що знаходження ендотрахеальної трубки викликає пошкодження епітелію та місцеве запалення, через наявність трубки втрачається здатність ефективного виділення секрету за допомогою кашлю, а також виникає порушення мукоциліарної системи. [18, 19].

Етіологія ВАП різноманітна і залежить від багатьох факторів. Наприклад, від особливостей мікробного середовища в тому відділенні, де перебував хворий до того, як потрапив у відділення інтенсивної терапії, тривалості його перебування в цьому відділенні, тривалості перебування на ШВЛ, наявності коморбідної патології, особливостей протимікробної терапії, яку отримував хворий. Класичними збудниками ВАП вважають грамнегативних мікроорганізмів: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Останнім часом все більшу роль відводять також грампозитивним мікроорганізмам *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pneumoniae* [20, 21].

Існують дані, що у осіб, які були здоровими і не отримували протимікробної терапії до проведення респіраторної підтримки, причиною виникнення ВАП в ранньому періоді перебування на ШВЛ (впродовж чотирьох днів) зазвичай є нормальна флора ротоглотки (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*), більш пізній початок спричинений патогенною

флорою, в тому числі мультирезистентною (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* та MRSA), особливо у пацієнтів з факторами ризику та попередньою антибіотикотерапією, ослабленим імунним захистом. Отже, *S. pneumoniae* і *H. influenzae*, як правило, колонізують верхні дихальні шляхи. До основних факторів ризику розвитку ВАП, спричиненої цими збудниками, відносять паління, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та відсутність попередньої антибіотикотерапії. На сьогоднішній день зберігається їх чутливість до традиційних β-лактамних антибіотиків [22, 23].

S. aureus, грампозитивний кокоподібний умовно-патогенний мікроорганізм, який частіше колонізує передню частину слизової оболонки носа. Останнім часом зростає кількість випадків за участю штамів MRSA. Факторами ризику виникнення ВАП за участі чутливого до метициліну *S. aureus*, є молодий вік і нейрохірургічна патологія, у випадку MRSA – це ХОЗЛ, тривала ШВЛ, попереднє застосування протимікробної та стероїдної терапії. Також, до факторів ризику належить бронхоскопія, проведена напередодні. Особливо небезпечними можуть бути штами, які мають несуть ген лейкоцидину Пантона-Валентайна – додатковий токсин, який може призводити до руйнуванням легеневих тканин, кровохаркання і смерті [24].

Мікроорганізми родини *Enterobacteriaceae* – група аеробних грамнегативних бактерій, які зазвичай знаходяться у нижніх відділах ШКТ. За певних умов (виснаження організму, опікова хвороба, антибіотикотерапія та хіміотерапія) вони пригнічують нормальну мікробіоту кишківника і можуть колонізувати шкіру, верхні відділи ШКТ та дихальні шляхи. Деякі штами набули здатності синтезувати β-лактамазу розширеного спектру дії, що сприяє розвитку стійкості до пеніцилінів і цефалоспоринів [25].

Неферментуючу грамнегативну аеробну бактерію *P. aeruginosa* вважають однією з найстійкіших до антибактеріальної терапії. Досить часто цей збудник є причиною летальних наслідків ВАП. На відміну від інших патогенів її важко елімінувати з дихальних шляхів. Фактори ризику включають застосування антибіотиків до респіраторної підтримки, тривале перебування

на ШВЛ та наявність ХОЗЛ [26, 23].

Іншими серйозними збудниками інфекційних ускладнень дихальних шляхів, пов'язаних з респіраторною підтримкою, особливо у пацієнтів з опіками вважають умовно-патогенних неферментуючих мікроорганізмів *A. baumannii* і *Acinetobacter calcoaceticus* аеробні неферментуючі грамнегативні бацилами, які широко представлені в ґрунті та воді. Останнім часом все частіше їх позначають як можливі причини нозокоміальних інфекцій. Ці мікроорганізми легко передаються серед хворих, що пов'язують з їхньою здатністю виживати на руках медпрацівників та оточуючих поверхнях. Досить часто вони стійкі до багатьох антибіотиків. Також частіше зустрічаються після попередньої антибіотикотерапії [26].

Атипові бактерії, гриби, віруси, часто є причиною внутрішньолікарняної інфекції, набагато рідше фігурують в якості причини ВАП. Частіше зустрічаються у хворих з ослабленим імунітетом. Але частіше їх фіксують в поєднанні з представленими вище мікроорганізмами, збільшуючи ризик розвитку ВАП [27, 28]. Наприклад, у спостереженні за хворими з поліорганною недостатністю було встановлено, що майже 70 % хворих мали колонізацію верхніх дихальних шляхів *Candida spp.* При цьому ВАП у них не було діагностовано [29].

На сьогодні важливою особливістю етіології ВАП є полімікробність – від 17 до 40 % випадків ВАП, що суттєво ускладнює лікування та прогноз для хворого [28]. Оскільки, для адекватної терапії в такому випадку необхідно включати кілька препаратів з різним спектром дії, зростає ризик розвитку мультирезистентності серед умовно-патогенних мікроорганізмів, зростає ризик ускладнень та збільшується рівень витрат на лікування. Тому, велику увагу приділяють, саме, попередженню розвитку ВАП у хворих, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії.

1.2. Сучасні аспекти профілактики інфекційних ускладнень органів дихання в хворих відділень інтенсивної терапії, новітні методи лікування

В наш час відомі фактори, які можуть зменшити ризик розвитку ВАП: перебування хворого на полегшеній седації та, за можливості, зменшення застосування цих засобів; регулярні проби спонтанного дихання для можливої максимально швидкої екстубації та ранньої мобілізації (активації) хворого; режим вентиляції зі зменшеним дихальним об'ємом; мінімізація впливу інвазивної вентиляції легень шляхом використання високопоточної назальної терапії (*high-flow nasal oxygen therapy*) або неінвазивної вентиляції [30, 31].

Профілактика включає в себе, також, попередження інфікування легеневої тканини, як екзогенно (дотримання принципів асептики-антисептики), так і ендогенно через вплив на основні ланки патогенезу ВАП (мікроаспірація вмісту ротової порожнини, колонізація аеродигестивного тракту, формування біоплівки у надманжеточному просторі ендотрахеальної трубки, порушення природніх механізмів захисту та очищення легень – система сурфактанту, мукоциліарний кліренс, місцевий імунний захист), які є передумовою проникнення збудників у нижні дихальні шляхи та розвитку інфекційного процесу [32, 33].

Так, використання ендотрахеальної трубки з підкладковими портами для можливості дренажу секрету дало змогу зменшити кількість секрету у підкладковому просторі, що знизило ризик розвитку бактерій та мікроаспірацій. Деякі автори доводять, що зменшенню аспірації рідини з ротової порожнини сприяє модифікація матеріалу (заміна матеріалу трубки з полвінілхлориду на ультратонкий поліуритан, який щільніше прилягає до стінки трахеї), з якого виготовлена ендотрахеальна трубка, та зміна форми її манжети (звуження або надання форми конусу замість звичайної циліндричної форми). Проте інші дослідники доводять, що такі зміни не дають достовірного зменшення ризику розвитку ВАП [34, 35, 36].

Ще одним шляхом зменшення ризику проникнення орофарингеальної рідини в дихальні шляхи є підтримання відповідного тиску в манжеті ендотрахеальної трубки. Тому, автоматизований моніторинг тиску в манжеті може сприяти мінімізації ненавмисного падіння тиску, що в свою чергу, буде зменшувати ризик проникнення мікроорганізмів у легені [37]. Певну роль в профілактиці аспірації відводять положенню пацієнта в ліжку, оскільки підняття головного кінця ліжка на 30° - 45° запобігає рефлюксу шлункового секрету в легені, а перебування пацієнта у латеральному положенні Тренделенбурга сприяє відтоку виділень з ротової порожнини та легень під впливом сили тяжіння [38, 39].

Одна з основних причин розвитку ВАП це транслокація мікроорганізмів з орофарингеальної ділянки в нижні дихальні шляхи. Тому гігієнічне чищення зубів, полоскання порожнини рота антисептиками та професійний догляд можуть бути важливими методами зменшення інфекції та зменшення ризику розвитку ВАП [40-42].

Для санації ротової порожнини можна застосовувати хлоргексидин – бісбігуанідний антисептичний засіб, катіонний сурфактант, який ефективний проти широкого спектру бактерій, деяких грибів і деяких вірусів. До якого також відомо про досить низьку резистентність [12]. В низьких концентраціях (0,02–0,06 %) виявляє бактеріостатичну дію, у вищих (>0,12 %) – бактерицидну (цитоліз). Деякі автори називають 2 % розчин хлоргексидину золотим стандартом профілактики ВАП. Використовують у вигляді розчинів для полоскання порожнини рота, аерозолей та спреїв та гелю [41].

Проте, навколо доцільності застосування хлоргексидину точаться суперечки. З одного боку доведена його ефективність для санації ротової порожнини у хворих, що перебувають на ШВЛ. Так є дані, що застосування зазначеного лікарського засобу у вигляді ополіскувача або гелю знижувало ризик ВАП у порівнянні з плацебо з 25 % до 19 %. З іншого боку досить часто фіксують побічні ефекти, такі як гіперчутливість, враження слизової оболонки, зменшення чутливості до нього мікроорганізмів [42, 43, 44, 45]. Також є

дослідження, в яких санація ротової порожнини цим засобом знижує ризик розвитку ВАП, проте не впливає на тривалість ШВЛ або летальність. Більше того, автори зазначають, що догляд за ротовою порожниною хлоргексидином може збільшити смертність, оскільки у випадку аспірації антисептика виникає гостре ураження легень [46, 45].

Серед антисептичних засобів для санації ротової порожнини відомо про використання повідон-йоду (розчин для місцевого застосування 7,5, 10 %), спрей 5 %) замість хлоргексидину. Він містить водорозчинний комплекс йоду і полівінілпіролідону. Має широкий спектр дії (діє на грампозитивні, грамнегативні мікроорганізми, спори бактерій, гриби, найпростіші, деякі віруси) та виражену бактерицидну, віруліцидну активності. При застосуванні може викликати алергічні реакції, подразнення шкіри і слизових оболонок. Ситуація з даним препаратом подібна до хлоргексидину. Згідно одних даних він є чи не найкращим засобом для профілактики ВАП через санацію ротової порожнини, згідно інших – не помічено суттєвої різниці у частоті виникнення ВАП або тривалості лікування у порівнянні з плацебо [47, 48, 49].

Також є дані про застосування і інших антисептичних засобів в т.ч. групи поверхнево активних речовин, які мають достатньо широкий спектр дії: триклозан, бензетоній хлорид, бензалконію хлорид, цетилпіридинію хлорид, дельмопінол, октенідин [41].

В наш час одним із методів профілактики ВАП є застосування орофарингеальної місцевої антибіотикопрфілактики. За даними літератури, селективна деконтамінація порожнини рота та травної системи знижує не тільки частоту виникнення інфекцій дихальних шляхів, пов'язаних з респіраторною підтримкою, а й смертність [50]. Цей підхід базується на тому, що при гострому захворюванні може змінюватися мікробіота ШКТ – нормальна флора витісняється так званими потенційно патогенними мікроорганізмами, які при мікроаспірації орофарингеального вмісту потрапляють в дихальні шляхи, що може призвести до ВАП. [51].

Зменшення бактеріального навантаження ротової порожнини запобігає накопиченню та колонізації патогенних бактерій, таких як *P. aeruginosa*, *A. baumannii* та *S. aureus*, у ротовій порожнині та ротоглотці та можливості їх потрапляння в легені. Застосування антибіотиків, які не всмокутяться, шляхом полоскання рота або нанесення на слизову порожнину рота пасти чи гелю, може зруйнувати біоплівку, де розмножуються бактерії нальоту, та зменшити бактеріальне навантаження або затримати наступне збільшення бактеріального навантаження. І навіть за умови потрапляння рідини з порожнини рота або глотки не буде розвиватися ВАП через незначну кількість в ній бактеріальної флори [43, 41, 52, 53, 54].

Проте, в літературі також представлені дослідження, в яких відсутній суттєвий вплив на виникнення ВАП і смертність хворих у відділені інтенсивної терапії від застосування місцевої антибіотикопрофілактики, а також зазначається ризик розвитку антибіотикорезистентності та вторинного інфікування, оскільки знищення одних мікроорганізмів може сприяти заселенню інших [55, 51].

Серед підходів лікування інфекційних ускладнень органів дихання, пов'язаних з наданням респіраторної підтримки, основним методом лікування ВАП на сьогоднішній день прийнято вважати системну антимікробну терапію, в якій виділяють два етапи: I – емпіричне лікування до точного встановлення збудника і його чутливості до лікарських засобів з урахуванням важкості захворювання та факторів ризику наявності мультирезистентних збудників; II – таргетне лікування найбільш ефективним засобом. Тривалість лікування, згідно більшості рекомендацій, не повинна перевищувати 7 днів у більшості випадків. Триваліше лікування рекомендують для пацієнтів з ослабленим імунітетом, абсцесом легень, емпіємою плеври, бактеріальною деструкцією легень [56, 57, 22].

При визначенні тактики лікування потрібно враховувати наступні моменти: структуру антимікробної чутливості у даного хворого, фактори

ризика наявності мультирезистентних збудників (антибіотикотерапія у хворого протягом трьох місяців до розвитку ВАП, перебування в стаціонарі більше 5 днів, наявність септичного шоку або ГРВІ на початку ВАП, замісна ниркова терапія до початку ВАП, висока розповсюдженість резистентних патогенів і попередня колонізація ними), важкість самої ВАП, наявність інших захворювань у пацієнта [22].

Основними проблемами лікування ВАП є ідентифікація збудника для призначення відповідної протимікробної терапії та антибіотикорезистентність. Від взяття зразка до встановлення збудника та визначення його чутливості до лікарського засобу класичними мікробіологічними методами проходить щонайменше 24-48 годин. В цей час згідно загально прийнятих рекомендацій емпірично обирають антибіотики широкого спектру дії, що може бути фактором розвитку антибіотикорезистентності в подальшому [57, 58]. Допоміжною перед призначенням антимікробної терапії може слугувати фарбування зразків секрету з дихальних шляхів за Грамом, з подальшою мікроскопією згідно чого можна орієнтовно диференціювати збудника за типом клітинної стінки. Наприклад, при візуалізації грампозитивних коків рекомендують включення антибіотика з антистафілококовою активністю, а наявність грамнегативних паличок потребує іншої схеми лікування. Ще один варіант попереднього визначення збудника це біохімічний тест на ферментацію лактози, за результатами якого можна диференціювати ентеробактерії, які ферментують лактозу, та неферментуючі грамнегативні палички *Pseudomonas* або *Acinetobacter* та ін. [23].

На сьогоднішній день також існують методи швидкої та специфічної ідентифікації збудника та його чутливості до антибіотиків, що дають змогу провести цілеспрямовану терапію. З цією метою можна використовувати молекулярні методи, такі як полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), які виявляють бактеріальну ДНК та деякі маркери резистентності, наприклад, гени антимікробної резистентності, такі як *tesA*- ген, відповідальний за

резистентність до метициліну у *S. aureus* [59, 60]. Є варіант мультиплексної ПЛР для свіжих бронхоскопічних зразків, наприклад, тест-система *Unyvero* для пневмонії (Curetis AG, Holzgerlingen, Німеччина) дає змогу виявити 20 різних бактерій і один грибок та 19 маркерів резистентності з терміном отримання результату через 4-5 годин [61, 62]. Проте, ПЛР-тестування може бути причиною гіпердіагностики, оскільки базується на виявленні ДНК в тому числі і нежиттєздатних збудників або призводить до позитивних результатів в умовах незначної для виникнення інфекційного ускладнення колонізації.

Отже, згідно рекомендацій, у пацієнтів з раннім початком ВАП та відсутністю факторів ризику мультирезистентності в якості емпіричної терапії можна застосовувати монотерапію антибіотиком вузького спектру дії, наприклад, цефалоспорином третього покоління. В інших випадках лікування може включати β-лактами широкого спектру, які ефективні проти *P. aeruginosa* та/або ESBL-продукуючих представників родини *Enterobacteriaceae* (цефтазидим, цефепім, піперацилін-тазобактам або карбапенем (йому надають перевагу у випадку наявності *Enterobacteriaceae*) та інші засоби, активні проти синьогнійної палички, наприклад, аміноглікозиди (амікацин або тобраміцин), фторхінолони (ципрофлоксацин або левофлоксацин), а за наявності MRSA – глікопептиди та лінезолід [57, 63, 64].

Використання комбінованих засобів, таких як цефтазидим-авібактам, цефтолозан-тазобактам, меропенем-ваборбактам, іміпенем-релебактам, а також колістин в емпіричній терапії ВАП рекомендують застосовувати у пацієнтів за підозри на наявність резистентних до карбапенему *Enterobacteriaceae* або *P. aeruginosa*, чутливих тільки до цих препаратів [65, 66].

Для пацієнтів, які отримували антибіотики протягом попередніх 90 днів, або мають ризик високої (> 25 % респіраторних ізолятів *S. aureus* у відділенні ідентифіковані як MRSA) або невідомої поширеності метицилінрезистентного золотистого стафілокока (MRSA) в емпіричне лікування слід включати засоби, ефективні проти MRSA. [57].

Другий етап, або таргетне лікування, спрямоване на уникнення нераціонального використання протимікробних засобів. Так, якщо за результатами аналізів збудника не виявлено (була підозра на розвиток ВАП), необхідно припинити прийом антибіотиків. Слід відмінити лікарські засоби, які використовували на першому етапі лікування, якщо відповідні збудники не виявлено, наприклад, відміна антибіотиків проти MRSA, якщо MRSA не виявлено. Рекомендується використовувати препарати вузького спектру дії, до яких виявлено чутливість мікроорганізмів, виділених у даного пацієнта. Наприклад, використовувати лише карбапенеми у випадку наявності чутливих лише до них збудників (ESBL-продукуючі *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* або *Acinetobacter*). У випадку чутливості ESBL-продукуючих *Enterobacteriaceae* до піперациліну-тазобактаму, останній розглядають як альтернативу карбапенемам. Також, у випадку резистентності до карбапенемів можна використовувати комбіновані β-лактамі препарати цефтолозан-тазобактам, цефтазидим-авібактам. У випадку ВАП, спричиненої атипovими збудниками рекомендують застосовувати фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин) або макроліди (азитроміцин, кларитроміцин) [67].

Якщо підтверджена полімікробна природа, може виникнути необхідність поєднання кількох засобів. Наприклад, при змішаній бактеріально-грибковій природі ВАП можуть застосовувати комбіновану терапію із застосуванням поліміксину В (проти *P. aeruginosa*) та амфотерицину В (проти *Candida albicans*) [28].

Останнім часом все частіше для лікування ВАП пропонують безпосередню доставку лікарського засобу до патологічного процесу – застосування протимікробних засобів в інгаляційній формі, наприклад із застосуванням небулайзера [68, 18]. До переваг такого шляху введення лікарських засобів можна віднести більшу біодоступність препарату (діє в незміненому вигляді, оскільки оминає печінку), а отже можливість досягнення терапевтичного ефекту за меншої дози засобу, швидке надходження лікарського засобу та рівномірний його розподіл на різних рівнях дихальної

системи, а також обмеження системного впливу і, відповідно, токсичності (наприклад, гостре ураження нирок, розвиток інфекції *C. difficile*) [69]. В літературі є дані такого способу введення тобраміцину, амікацину, канаміцину, колістметат натрію та комбінованих препаратів амікацин/цефтазидим, цефтолазан/тазобактам і цефтазидим/авібактам [69, 65, 66].

Проте наведені в наукових дослідженнях результати інгаляційного введення антимікробних засобів приводять до протилежних висновків. Так, в одних дослідженнях виявлено статистично значуще покращення стану хворого в порівнянні з плацебо [70]. Наприклад, продемонстровано ефективність небулайзерних антибіотиків у пацієнтами з ВАП, спричиненої грамнегативними збудниками, чутливими лише до колістину або аміноглікозидів [71, 72]. В інших не виявлено суттєвої різниці між парентеральним застосуванням антибіотиків і їх аерозольним введенням. При цьому деякі автори зазначають, що такий шлях введення не може бути повною альтернативою внутрішньовенному введенню, оскільки, з одного боку, у 10-20 % хворих діагностують супутню бактеріємію, з іншого – використання аерозолі може подовжити тривалість ШВЛ [71, 73].

Така розбіжність в отриманих результатах може бути пов'язана з використанням різних типів небулайзерів. Ефективне лікування легеневої інфекції аерозольними антибіотиками вимагає розпилення препарату до необхідного розміру часточок для доставки у високих концентраціях. На сьогоднішній день існує два основних типи небулайзерів – більш розповсюджені струменеві, в яких аерозоль генерується за допомогою струменю повітря, та ультразвукові, в яких генератором аерозолі є п'єзоелемент. При цьому, струменеві небулайзери можуть бути менш ефективними, ніж інші, наприклад, ультразвукові або вібраційні [70, 74].

Отже, застосування аерозольних антибіотиків все ж таки може забезпечити ефективну доставку в проксимальні відділи дихальної системи, крім того рання топічна терапія буде зменшувати бактеріальну колонізацію

дихальних шляхів, що допоможе зменшити важкість ВАП та уникнути використання системної терапії.

Дуже серйозною проблемою терапії пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаними з респіраторною підтримкою, є зростання резистентності до антибіотиків серед поширених бактеріальних патогенів, пов'язаних з ВАП. Відомо, що госпітальна мікрофлора, яка викликає нозокоміальну інфекцію, досить часто є стійкою до протимікробних засобів різних хімічних класів, при чому не лише до препаратів першої лінії, а й до препаратів резерву. Одним із пояснень цього феномену є збільшення кількості штамів мікроорганізмів, що набули здатність синтезувати різні види β -лактамаз (VIM, KPC, NDM, IMP, та ін). В зв'язку з цим стандартна етіологічна терапія може бути недостатньо або зовсім неефективною. Все частіше зустрічається мультирезистентність *P. aeruginosa*. Так, за даними літератури, резистентність *P. aeruginosa* до фторхінолонів, цефалоспоринів III-IV поколінь та карбапенемів встановлена у більш, ніж 50-60 % клінічних штамів [23, 75, 76].

Також, дуже висока резистентність притаманна штамам *A. baumannii*: більше 70 % демонструють нечутливість до цефалоспоринів III-IV покоління, ципрофлоксацину, амікацину, карбапенемів. Слід зазначити, що цей збудник має низьку природну чутливість до більшості до β -лактамних антибіотиків. Найбільшу зміну чутливості протягом останніх років спостерігали у штамів *K. pneumoniae* [77]. Виявлено штами бактерій родини *Enterobacteriaceae*, які завдяки синтезу як β -лактамази *AmpC*, так і β -лактамази розширеного спектру, набули стійкості до цефалоспоринів третього та четвертого поколінь. Останнім часом все більше інформації з'являється про збільшення стійкості грамнегативних мікроорганізмів до карбапенемів.

Підсумовуючи вище описане, можна зазначити, що незважаючи на велику кількість досліджень щодо підходів до терапії хворих з ВАП, проблема профілактики її виникнення та ефективності лікування на сьогоднішній день не вирішена остаточно. Тому, продовжується пошук засобів ефективною та

безпечної терапії. В цьому плані нашу увагу привернув антисептичний лікарський засіб декаметоксин (ДКМ), який належить до групи поверхнево-активних речовин, що добре розчиняються у воді. Це біс-четвертинна амонієва сполука, до складу якої входить синтетична декаметиленова частини та ментоловий ефір (L-ментол) олії м'яти перцевої [78]. Найчастіше використовується у вигляді 0,02 % розчину (промислова назва «Декасан» (ТОВ «Юрія-Фарм»)) [79].

Механізм дії пов'язаний із взаємодією з фосфатидними групами ліпідів цитоплазматичних мембран патогенних мікроорганізмів, що порушує їх проникність. Також він здатний порушувати енергетичний обмін стафілококів і кандид, впливаючи на їх дегідразну активність. Має широкий спектр бактерицидної дії щодо грампозитивних, грамнегативних, анаеробних бактерій та їх спор. Забезпечує фунгіцидний та вірулоцидний (на ліпофільні віруси) ефекти. Впливає в тому числі на збудники, які є етіологічними факторами ВАП – *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Streptococcus viridians* spp., *Enterococcus* spp., *K. pneumoniae*, та інші, різні види грибів (кандиди, аспергіли, пеніцили та ін.) [80, 81].

Доведено, що даний антисептичний засіб здатен руйнувати токсини мікробних збудників та зменшувати адгезивні властивості бактерій. Позитивним є те, що формування резистентності мікроорганізмів до ДКМ відбувається вкрай повільно, навіть при тривалому застосуванні, а також те, що зазначений лікарський засіб може підвищувати чутливість антибіотикорезистентних патогенів до протимікробних засобів (цефалоспоринів, аміноглікозидів, карбапенемів, поліміксинів та фторхінолонів) та збільшувати імунореактивність організму хворого [82-86].

ДКМ показав себе ефективним у комплексному лікуванні захворювань бронхолегеневої системи: бронхіальної астми, інфекційних бронхолегеневих та гнійно-деструктивних процесів (як бактеріальної, так і вірусної етіології). Особливо цікавою є інформація про ефективність та безпечність (добре переноситься хворими, оскільки практично не всмоктується через слизові

оболонки, навіть пошкоджені, не викликає місцево-подразнювальної дії) застосування ДКМ у вигляді інгаляцій за допомогою небулайзера в лікуванні пневмонії та бронхіальної астми, оскільки такий метод терапії хворих з інфекцією дихальних шляхів на сьогоднішній день вважають перспективним та мало вивченим [87-89].

Таким чином, цілком обґрунтованим є дослідження ефективності інгаляційного застосування ДКМ у хворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних з наданням респіраторної підтримки в т.ч. ВАП. Особливого значення метод інгаляційного застосування антисептичного засобу на основі ДКМ набуває в лікуванні важкообпечених пацієнтів, які характеризуються високим ризиком інфікування антибіотикорезистентними мікроорганізмами. Відомий досвід ефективного інгаляційного використання вітчизняного антисептичного лікарського препарату ДКМ в хворих з різного роду ускладненнями при гострих та хронічних захворюваннях органів дихання є недостатнім, тому використання прицільного інгаляційного введення ДКМ безпосередньо у вогнище запалення при інфекціях дихальних шляхів у пацієнтів з опіками, які потребують інтенсивної терапії, потребує всебічного поглибленого експериментально-клінічного дослідження для обґрунтування його застосування саме у такої категорії хворих [89, 90, 91].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота присвячена підвищенню ефективності лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних із наданням медичної допомоги, шляхом мікробіологічного, експериментального, клінічного обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів. Задля вирішення окреслених завдань було проведене дослідження етіологічної структури мікробіоти вогнищ інфекційних ускладнень органів дихання у тяжкохворих, вивчені біологічні властивості домінуючих збудників, їх чутливість до хіміотерапевтичних препаратів, а також експериментально та клінічно обґрунтована ефективність комбінованої антимікробної терапії засобами різного механізму дії зі спрямованим місцевим введенням антисептичних лікарських препаратів на фоні системної антибіотикотерапії у тяжкохворих з інфекційними ускладненнями дихальних шляхів.

У зв'язку з цим робота складалась з експериментальної частини, виконаної на базі кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (в рамках договору про співпрацю) та клінічної частини, проведеної у Центрі термічної травми і пластичної хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» (в рамках договору про співпрацю).

2.1. Характеристика осіб, які брали участь у дослідженні

Дослідження проведені відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи медичних досліджень за участю людини [92]. Перед початком дослідження пацієнти були проінформовані щодо мети, обсягів, тривалості та етапів дослідження з наступним підписанням інформованої згоди на участь. Усі етапи дослідження

були затверджені комітетом з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова (протокол № 1 від 03 січня 2024 р.).

З метою вивчення етіологічної структури мікробіоти вогнищ інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих було проведене мікробіологічне дослідження 78 пацієнтів (середній вік $41,87 \pm 11,91$ років), які проходили лікування у Центрі термічної травми і пластичної хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» протягом 2020-2023 рр. Критеріями включення хворих у дослідження була госпіталізація з приводу опіків голови та тулуба II-а-б-III ступенів з площею ураження 20-30% поверхні тіла, в т.ч. з опіком дихальних шляхів, що відповідало кодам T20-T31 за Класифікатором хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я НК 025:2021, з наступним розвитком інфекційних ускладнень органів дихання за умови згоди на участь у дослідженні. Критеріями виключення пацієнтів була невідповідність вищезазначеним діагнозам та відмова від участі у дослідженні.

2.2. Методи виділення та ідентифікація мікроорганізмів

Для виділення аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів проводили забір ексудату вогнища інфекції (мокрота, аспірат з трахеї та бронхів, інтубаційні трубки) за допомогою стерильного зонд-тампону безпосередньо біля ліжка хворого чи в умовах операційної під час перев'язок з наступним внесенням у пробірки з транспортним середовищем Amies (Micro Biotech, Італія). Матеріал транспортували до лабораторії кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова протягом 24 год для подальшого дослідження.

Отримані зразки культивували при температурі 37°C в аеробних умовах чи з додаванням 10 % CO_2 протягом 24 год на чашках Петрі з поживним середовищем, вибір якого залежав від морфологічних та тинкторіальних властивостей мікроорганізмів (табл. 2.1.).

Характеристика поживних середовищ, що використовували у дослідженні

Поживне середовище	Виробник	Мета застосування	Мікроорганізми, які культивували
М'ясо-пептонний агар (МПА)	HIMEDIA, Індія	Культивування невибагливих мікроорганізмів	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.
Колумбійський агар + 5% крові барана	bioMerieux, Франція	Культивування вибагливих клінічних ізолятів, виявлення гемолітичних властивостей	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.
Сольовий агар з манітом	SANIMED-M, Україна	Селективне виділення стафілококів	<i>Staphylococcus</i> spp.
Середовище Ендо	HIMEDIA, Індія	Культивування ентеробактерій, визначення здатності ферментувати лактозу	<i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp.
Агар Сабуро	SANIMED-M, Україна	Для виділення грибів	<i>Candida</i> spp.

Заключну ідентифікацію мікроорганізмів проводили загальноприйнятим бактеріологічним методом за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями. Так, з колоній, що вирости після первинного посіву, готували препарати і забарвлювали за методом Грама з метою визначення морфологічних та тинкторіальних властивостей. Культуральні властивості мікроорганізмів оцінювали за характером росту на поживних середовищах з наступним виділенням чистих культур. Біохімічні властивості виділених ізолятів визначали за допомогою наборів тест-систем MicroLatest СТАФІтест 24, ЕНТЕРОтест 24, НЕФЕРМтест 24 (Erba Lachema, Брно, Чеська республіка) відповідно до інструкцій виробника. У разі сумнівного результату остаточна ідентифікація збудників була підтверджена за допомогою MALDI-ToF (Bruker) на базі клінічної мікробіологічної лабораторії Рісбека (Лунд, Швеція).

2.3. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків та антисептиків

Серед біологічних властивостей умовно-патогенних мікроорганізмів, отриманих від хворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, була проведена оцінка чутливості ізолятів до антимікробних засобів, як важливий показник ефективності лікування.

Перелік антибіотиків та методи визначення чутливості мікроорганізмів до них визначали відповідно до видової приналежності ізолятів згідно стандартів контролю якості Європейського комітету з тестування антимікробної чутливості (EUCAST) [93]. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків проводили за допомогою стандартного диско-дифузійного методу (ДДМ) з використанням агару Мюллера-Хінтона (SANIMED-M, Україна) і, у разі необхідності, додатково за допомогою методу подвійних серійних розведень у бульйоні Мюллера-Хінтона (SANIMED-M, Україна). У дослідженні використовували стандартні диски з антибіотиками виробництва Himedia (Індія), робоча концентрація протимікробних засобів у

яких відповідала стандартам EUCAST для кожного досліджуваного виду мікроорганізму.

Для визначення чутливості ізолятів до антибіотиків за ДДМ готували суспензію добової культури досліджуваного мікроорганізму, остаточної концентрація бактеріальних клітин у якій відповідала стандарту мутності 0,5 McFarland (Densi-La-Meter, PLIVA-Lachema a.s., Чехія). Інокулюм вносили у чашки Петрі з поживним середовищем та додавали диски з антибіотиками з наступним культивуванням при температурі $35\pm 1^\circ\text{C}$ протягом 18 ± 2 год. Результат оцінювали за діаметром зон затримки росту мікроорганізму навколо дисків з антибіотиками і виражали у мм. На основі отриманих результатів, відповідно до таблиць граничних показників EUCAST, мікроорганізми поділяли на чутливі (S), чутливі за збільшеної експозиції антибіотика (I) та резистентні (R).

Кількісні показники чутливості мікроорганізмів, виділених від важкохворих з респіраторними інфекційними ускладненнями, до деяких антибіотиків та антисептиків проводили за допомогою методу подвійних серійних розведень у рідкому поживному середовищі відповідно до стандарту ISO 20776-1 [94]. В якості інокулюма використовували мікробну суспензію з кінцевою концентрацією мікроорганізмів 5×10^5 КУО/мл. В результаті дослідження визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) протимікробного препарату як найменшу його концентрацію, що пригнічувала видимий ріст досліджуваної культури бактерій. Мінімальну бактерицидну концентрацію (МБцК) протимікробного препарату визначали за його здатністю повністю знищувати культуру бактерій шляхом пересіву вмісту пробірок, де відбулася затримка росту, на чашки Петрі з поживним агаром. З метою узагальнення та систематизації отриманих результатів вираховували середні значення МІК та МБцК досліджуваних протимікробних засобів для всіх клінічних ізолятів одного біологічного виду.

Полірезистентні збудники респіраторних ускладнень у важкохворих досліджували додатково щодо чутливості до антибіотиків в присутності ДКМ

за допомогою методу подвійних серійних розведень у поживному бульйоні. З цією метою готували серійні розведення антибіотиків згідно стандартної методики з наступним внесенням суббактеріостатичної концентрації ДКМ. Суббактеріостатичну концентрацію антисептика визначали як 1/4 його МІК щодо певного виду бактерій.

Контроль якості визначення чутливості досліджуваних клінічних ізолятів до протимікробних препаратів проводили з використанням референтних штамів мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Acinetobacter baumannii* ATCC 15151, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 з музею живих культур кафедри мікробіології ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

2.4. Визначення індексу антимікробної резистентності та індексу активності антисептиків

Індекс антимікробної резистентності (API) визначали відповідно до методики G.V. de Socio [95]. З цією метою на основі попередньо проведеного диско-дифузійного методу для кожного окремого ізоляту при встановленні чутливості до антибіотика присвоювали значення «0», при встановленні чутливості за збільшеної експозиції антибіотика - значення «0,5» та при визначенні резистентності – «1». Отримані показники щодо чутливості кожного окремого ізоляту до усіх антибіотиків, що використовували у дослідженні, додавали з наступним розділенням на кількість антибіотиків (середнє арифметичне).

Таким чином, API зі значенням «0» відповідав мікроорганізмам повністю чутливим до усіх антибіотиків, API рівний «1» - абсолютно резистентним штамам.

Для порівняння результатів активності антисептиків щодо досліджуваних мікроорганізмів використовували індекс активності антисептика (ІАА). Згідно стандартної методики ІАА розраховували як відношення концентрації діючої речовини офіційної лікарської форми

антисептика до МІК даного препарату щодо кожного досліджуваного біологічного виду бактерій. Антисептик вважали активним при значенні ІАА ≥ 4 [96].

2.5. Характеристика антисептичних препаратів, що використовували у дослідженні

На сьогоднішній день антисептики є перспективними препаратами на шляху подолання масштабної антибіотикорезистентності та підвищення ефективності лікування бактеріальних та вірусних інфекцій. Саме тому, з метою виявлення найефективніших серед них щодо мікробіоти вогнищ інфекції дихальних шляхів у важкохворих, в ході дослідження було обрано антисептики різних хімічних класів (бігуанідів, октеніду, четвертинних амонієвих сполук).

Декаметоксин (Міжнародна непатентована назва Decamethoxin), відповідно до номенклатури Міжнародного союзу фундаментальної та прикладної хімії - 10-[dimethyl-[2-(5-methyl-2-propan-2-ylcyclohexyl)oxy-2-oxoethyl]azaniumyl]decyl-dimethyl-[2-(5-methyl-2-propan-2-ylcyclohexyl)oxy-2-oxoethyl]azanium;dichloride з молекулярною масою 693, 911 г/моль. Хімічна формула $C_{38}H_{74}Cl_2N_2O_4$ (рис. 2.1.).

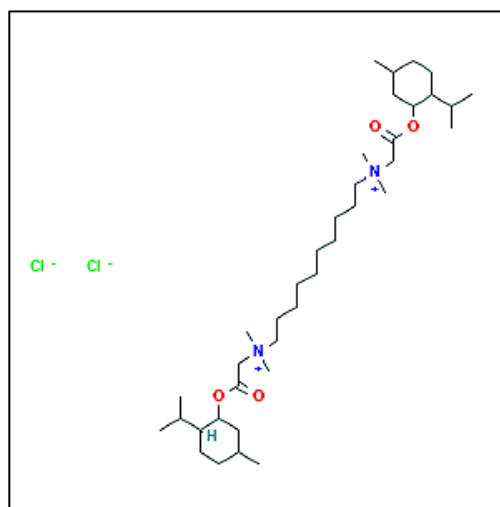


Рис. 2.1. Хімічна структура декаметоксину.

Декаметоксин – білий добре розчинний дрібнозернистий порошок, катіонна поверхнево-активна речовина (ПАР), що належить до

бісчетвертинних амонієвих сполук. Декаметоксин використовують як антисептик через здатність порушувати проникність цитоплазматичної мембрани бактерій та грибів шляхом з'єднання з ліпідами мембрани.

Декасан® – (діюча речовина декаметоксин) відповідно до АТХ класифікації ВООЗ належить до групи антисептичних та дезінфікуючих лікарських засобів з вираженою антибактеріальною, протигрибковою та противірусною дією. Декасан є розчином, який містить діючої речовини – декаметоксину 0,2 мг/мл та натрію хлорид і воду для ін'єкцій як допоміжні речовини. Випускається у скляних пляшках по 50 мл, 100 мл, 200 мл або 400 мл, у контейнерах полімерних по 50 мл, 100 мл, 250 мл, 500 мл, 1000 мл, 2000 мл, 3000 мл та 5000 мл, також в одноразовому контейнері (2 мл або 5 мл) по 10 контейнерів у пачці. Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм» (м. Київ, Україна), номер державної реєстрації лікарського засобу UA/5364/01/01 від 22.12.2016 [97, 98].

Мірамістин – (Miramistin, Myramistin), відповідно до номенклатури Міжнародного союзу фундаментальної та прикладної хімії - benzyl-dimethyl-[3-(tetradecanoylamino)propyl]azanium;chloride з молекулярною масою 439,1 г/моль. Хімічна формула $C_{26}H_{47}ClN_2O$ (рис. 2.2.).

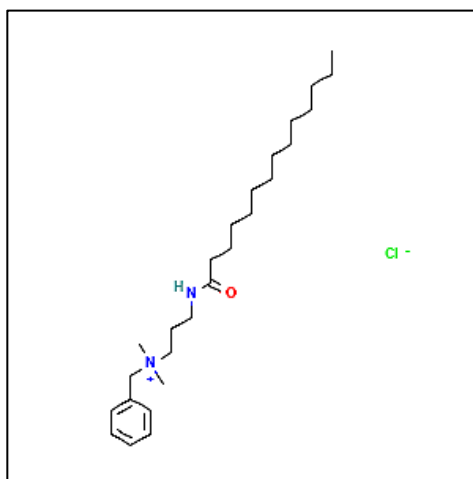


Рис. 2.2. Хімічна структура мірамістину.

Мірамістин – безбарвна прозора рідина, що піниться при струшуванні, оскільки належить до ПАР (четвертинних амонієвих сполук). Молекули

мірамістину впливають на зовнішню оболонку мікробної клітини, спричиняючи її загибель.

Мірамістин® – (діюча речовина мірамістин) відповідно до АТХ класифікації ВООЗ належить до групи антисептичних та дезінфікуючих лікарських засобів, що має протимікробну, протизапальну та місцеву імуноад'ювантну дію. До складу лікарського препарату входить 0,1 мг/мл мірамістину та вода очищена. Випускається ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (м. Київ, Україна) у флаконах по 50 мл. Реєстраційне посвідчення NoUA/1804/02/01 від 04.07.2016р. [98, 99]

Хлоргексидин – (Chlorhexidine), відповідно до номенклатури Міжнародного союзу фундаментальної та прикладної хімії - (1Z)-2-[6-[[amino-[(Z)-[amino-(4-chloroanilino)methylidene]amino]methylidene]amino]hexyl]-1-[amino-(4-chloroanilino)methylidene]guanidine з молекулярною масою 505,4 г/моль. Хімічна формула $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$ (рис. 2.3.). В готових лікарських формах частіше використовується у виді біглюконату.

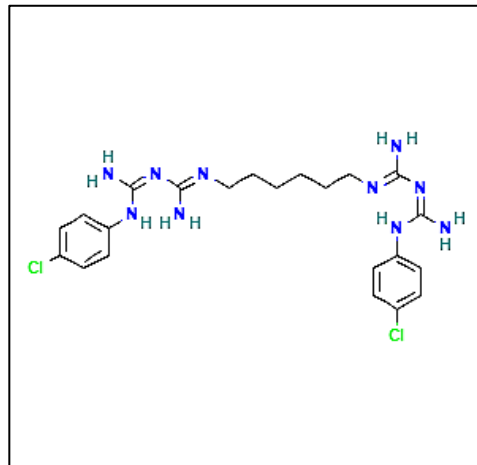


Рис. 2.3. Хімічна структура хлоргексидину.

Хлоргексидин – дихлорвмісне похідне бігуаніду, що являє собою поганорозчинний, білий кристалічний порошок. Механізм його дії полягає у взаємодії з поверхневими компонентами мікробної клітини, що призводить до порушення осмотичної рівноваги та смерті клітини.

Хлоргексидин® – (діюча речовина хлоргексидину біглюконат) відповідно до АТХ класифікації ВООЗ належить до групи антисептичних та

дезінфікуючих лікарських засобів, що проявляє активність щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, грибів та найпростіших. 100 мл розчину містить 0,25 мл хлоргексидину біглюконату та воду очищену. Випускається у флаконах з кришкою по 100 мл та 200 мл. Виробник - ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (Житомирська обл., Україна), номер державної реєстрації UA/18239/01/01 від 04/08/2020 [98, 100].

Октенідину дигідрохлорид – (Octenidine dihydrochloride), відповідно до номенклатури Міжнародного союзу фундаментальної та прикладної хімії - N-octyl-1-[10-(4-octyliminopyridin-1-yl)decyl]pyridin-4-imine;dihydrochloride з молекулярною масою 623,8 г/моль. Хімічна формула $C_{36}H_{64}C_{12}N_4$ (рис. 2.4.).

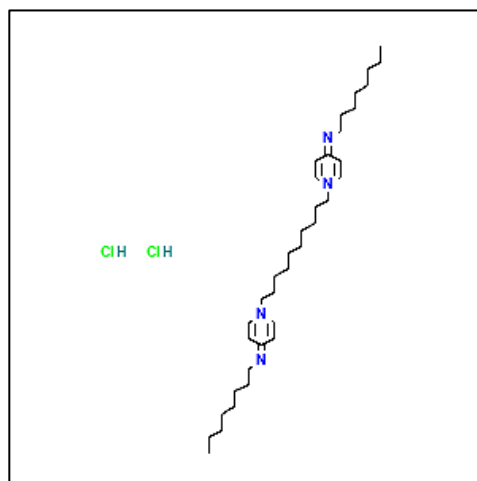


Рис. 2.4. Хімічна структура октенідина дигідрохлориду.

Октенідину дигідрохлорид – білий порошок, що належить до катіонних ПАР. Механізм дії октенідину базується на дестабілізації плазматичної мембрани мікробної клітини.

Октенісепт[®] – (діюча речовина октенідину дигідрохлорид) відповідно до АТХ класифікації ВООЗ належить до групи антисептичних та дезінфікуючих лікарських засобів, що проявляє активність щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також грибів роду *Candida*. Розчин містить октанедину дигідрохлориду 0,1 г/ 100 мл та феноскиетанол 2 г/100 мл. Випускається у флаконах 50мл, 250 мл та 100 мл. Виробник - Schulke & Maug GmbH (м. Гамбург, Німеччина). Зареєстрований в Україні UA/4056/01/01 від 29.03.202 [101].

Полігексанід - (Polyhexamethylene biguanide), відповідно до номенклатури Міжнародного союзу фундаментальної та прикладної хімії - Poly(iminocarbonimidoyliminocarbonimidoylimino-1,6-hexanediyl), hydrochloride. Хімічна формула $(C_8H_{17}N_5)_n$ (рис. 2.5.). Полігексанід є гомополімерною макромолекулою, що складається з повторюваних N-гексилтриїмідодикарбонівих діамідних частин і використовується як дезінфектант та антисептик.

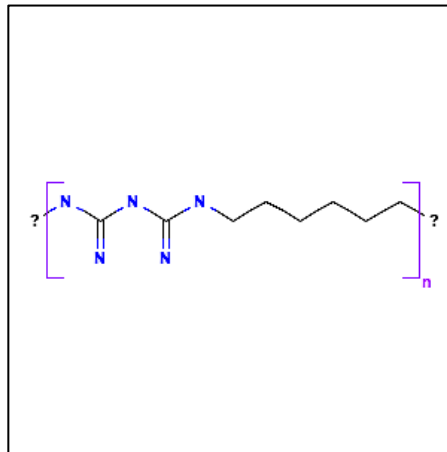


Рис. 2.5. Хімічна структура полігексаніду.

На відміну від вищезазначених антисептиків, полігексанід проникає в цитоплазму мікробної клітини і, впливаючи на негативно заряджені компоненти, підвищує проникність клітини.

Пронтосан[®] розчин для іригації ран – (діюча речовина полігексанід) відповідно до АТХ класифікації ВООЗ належить до групи антисептичних та дезінфікуючих лікарських засобів, що проявляє активність щодо *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *MRSA* та грибів. Лікарський препарат містить полігексанід 0,1%, бетаїн 0,1% та воду очищену. Випускається у флаконах 350 мл та 100 мл, виробник – В. Braun (м. Мельзунген, Німеччина) [102].

2.6. Методика молекулярно-генетичного дослідження генетичних детермінант резистентності у збудників респіраторних інфекційних ускладнень у важкохворих

Клінічні ізоляти грамнегативних бактерій, виділені від хворих з ускладненнями органів дихання, додатково досліджували на наявність генів резистентності до карбапенемів. Гени, що відповідають за продукцію інтегрон-кодованих β -лактамаз класу В та D (bla_{VIM} , bla_{OXA-23} та bla_{OXA-40}) визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі «реального часу» (ПЛР-РЧ) в навчально-науковій клініко-діагностичній лабораторії ПЛР Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Ампліфікацію здійснили на приладі «BioRad IQ5» відповідно до інструкцій набору «ФЛУОРОПОЛ-РВ» комплектації «OneStep». Остаточну ідентифікацію генів резистентності грамнегативних бактерій до карбапенемів виконали за допомогою набору реагентів для визначення ДНК методом ПЛР-РЧ згідно інструкції виробника (01784-РВ-С; ООО НПФ «Літех») [103, 104].

2.7. Методика визначення ефективності використання антисептика декаметоксину при експериментальних моделях респіраторних бактеріальних інфекцій у мишей

Експериментальною моделлю слугували білі миші лінії BALB/c, вагою 18-29 г, які перебували у віварії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. Тварин утримували в умовах, які відповідали «Санітарним правилам щодо устрою, обладнання та утримання експериментально-біологічних клінік (віваріїв)», на раціоні, що включав гранульований комбікорм для лабораторних тварин (рец. ПКп 1-24). Раціон включав: зернові та бобові культури, макуху, кормові дріжджі, сухе молоко, рибне борошно, премікс, крейду та сіль. Доступ до води був не обмежений.

Тварини утримували в полікарбонатних клітках розмірами 325×215×85 мм з кришками з оцинкованої сталі і скляними поїлками для води, в кожні клітці утримували по 10 тварин. В якості підстилки використовували тирсу листяних порід дерев. Клітки з тваринами знаходились в боксованих приміщеннях, в яких підтримували наступні умови: температура – 20-24°C, вологість – 30-60 %, 12-годинний світловий день. Для дослідження дії

антисептика на організм лабораторних тварини, клітки поміщали в чотиригранні камери інгаляційного впливу – затравочні камери (конструкція Б. А. Курляндського), які дозволяють задати чітко визначені концентрацію препарату та експозицію (рис. 2.6.).



Рис. 2.6. Камера інгаляційного впливу – затравочна камера.

Для їх знезараження використовували ультрафіолетові бактерицидні лампи. В якості антисептика використовували антисептик 0,02 % ДКМ (Декасан). Тривалість експозиції антисептика становила 15 хв, концентрація 0,2 мг/мл.

В дослідах використовували культури *Staphylococcus aureus* (DXA-90) та *Acinetobacter baumannii* OXA 72 (DXR-30), одержані з музею живих культур клінічних штамів мікроорганізмів бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. *S. aureus* володів метицилінрезистентністю, та водночас був стійким до антибіотиків, які застосовують у лікуванні інфекційних ускладнень органів дихання. Штам *A. baumannii* OXA 72 – грамнегативний представник потенційних збудників інфекцій органів дихання, пов'язаних з наданням медичної допомоги, який володів поліантибіотико-резистентністю, в т.ч. був стійким до карбапенемів.

Загалом у досліді використано 90 тварин, які були поділені на 5 груп (4 дослідні по 20 особин та 1 контрольна, яка включала 10 мишей):

1 група – тварини, інтраназально інфіковані *S. aureus*;

2 група – тварини, інтраназально інфіковані *A. baumannii* ;

3 група – тварини, інтраназально інфіковані *S. aureus*, які отримували інгаляційно декаметоксин;

4 група – тварин інтраназально інфіковані *A. baumannii* , які отримували інгаляційно декаметоксин;

5 група – контроль, інтактні тварини.

Інфікування тварин даними мікроорганізмами здійснювали інтраназально, для цього мишей поміщали у камери інгаляційного впливу, в яку подавався 100 % севофлуран, змішаний з киснем. Після появи у тварин ознак впливу наркозу, бактеріальні суспензії (50 мкл) *A. baumannii* або *S. aureus* поступово випускали в ніздрі за допомогою мікропіпетки (рис. 2.7.).

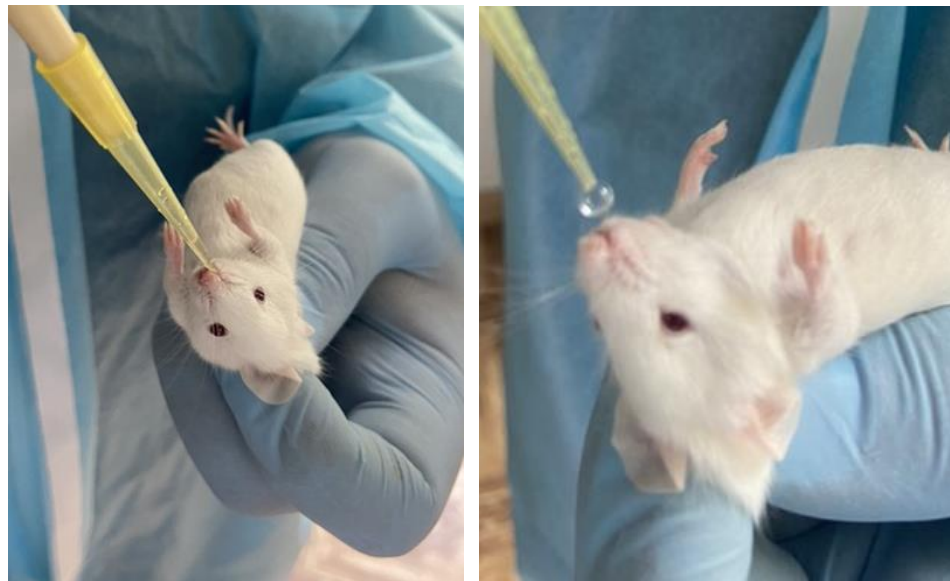


Рис. 2.7. Інтраназальне введення матеріалу мишам, які знаходились під дією наркозу.

Для *A. baumannii* інфікуюча доза становила 3×10^8 КУО/мл (розрахунок інфікуючої дози не проводили, а спирались на дані, отримані іншими дослідниками). Для *S. aureus* цей показник становив 2×10^9 КУО/мл. Швидкість вивільнення регулювали так, щоб миша могла вдихнути посів. Щоб забезпечити послідовні інфікування, мишей тримали вертикально під час

процедури і ще пару хвилин, поки дихання поступово не нормалізувалося (рис. 2.7.).

Впродовж усього періоду експерименту спостерігали за дослідними та контрольними тваринами та визначали масу тіла, спостерігали за споживанням корму і води, за загальним станом, зміною координації, станом шерсті, фіксували зменшення поголів'я у дослідних групах за рахунок смерті, реєстрували інші клінічні ознаки.

На 5 добу після зараження проводили визначення бактеріального навантаження (обсіменіння) внутрішніх органів (легень та печінки) усіх дослідних і контрольної групи тварин. Для цього по 4 тварини з кожної групи виводили з досліду. Легені та печінку видаляли асептично. Легені поміщали в попередньо зважені пробірки, що містили 4 мл стерильного фізіологічного розчину, а потім подрібнювали за допомогою спеціального гомогенізатора (рис. 2.8.).



Рис. 2.8. Гомогенізатор, використаний для подрібнення внутрішніх органів тварин з метою подальшого засіву на поживні середовища.

Десятикратні розведення гомогенатів, висівали на жовточно-сольовий агар (ЖСА) або МПА (залежно від збудника, який використовували для моделювання інфекційного процесу в групі тварин) та інкубували протягом ночі (12 год) при 37°C.

Крім того, для гістологічних досліджень було зроблено забір зразків легень та печінки у кожній з груп тварин на 5 добу спостереження. Легені та печінку видаляли, фіксували в 10 % формаліні, поміщаючи в спеціальні контейнери (рис. 2.9.). Фіксовані гістологічні зразки, відповідно до загальновідомої методики закладали в парафінові блоки; після чого були отримані зрізи товщиною 3,5 мкм, з наступним забарвленням гематоксиліном та еозином (H&E). Досліджували за допомогою світлового мікроскопа зі збільшенням $\times 600$.



Рис.2.9. Контейнери з формаліном для зберігання зразків тканин.

Всі роботи з тваринами проводили відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження і у відповідності з етичними нормами і правилами роботи з лабораторними тваринами» від 21.02.2006 № 3447-IV, «European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes» та «Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes» [105, 106, 107].

2.8. Клініко-лабораторні методи дослідження ефективності антисептика декаметоксину при інфекційних ускладненнях дихальних шляхів у пацієнтів з опіковою травмою

Для проведення клініко-експериментальної частини дослідження 38 пацієнтів (середній вік $38,74 \pm 12,22$ років), які проходили лікування з приводу опіків голови та тулуба II-а-б-III ступенів та розвитком інфекційних ускладнень органів дихання протягом 48 год. від надходження до лікувального закладу у Центрі термічної травми і пластичної хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова Вінницької обласної ради» були розподілені на дві групи.

До першої дослідної групи ($n=19$; середній вік $39,0 \pm 13,32$ років) увійшли пацієнти, які отримували респіраторну підтримку шляхом ШВЛ, лікування яких проводили за стандартним протоколом надання допомоги відповідно до діагнозу з інгаляційним введенням декасану за допомогою небулайзера (15 хв, концентрація 0,2 мг/мл). Друга група – контрольна - включала 19 пацієнтів (середній вік $37,48 \pm 11,39$ років), яким застосовували ШВЛ, лікування яких проводили за стандартним протоколом надання допомоги відповідно до діагнозу.

Клінічне обстеження пацієнтів включало збір анамнезу, скарг та фізикальне об'єктивне обстеження у динаміці: в день переведення на ШВЛ, на 2, 3, 5, 7, 10 та 14 добу лікування. При об'єктивному обстеженні звертали увагу на стан шкірних покривів, порушення свідомості, температуру тіла, наявність кашлю та виділення мокроти, результати перкусії та аускультації легень і частоту пульсу. Підрахунок частоти дихальних рухів за хвилину визначали за кількістю переміщень грудної клітини та передньої черевної стінки за 1 хв. З метою визначення гіпоксії у тяжкохворих з респіраторними ускладненнями досліджували рівень сатурації крові киснем, тобто частку насиченого киснем гемоглобіну щодо загального гемоглобіну в крові. З цією метою застосовували неінвазивний метод визначення із застосуванням пульсоксиметра ProMedica XR 20 (Швейцарія).

Мікробіологічне дослідження ефективності антисептика

декаметоксину при інфекційних ускладненнях дихальних шляхів у пацієнтів з опіковою травмою на ШВЛ проводили на основі мікробіологічної оцінки якісного та кількісного складу мікробіоти вогнища інфекційного ускладнення у динаміці (на 1, 2, 3, 5, 7, 10 добу лікування). З цією метою проводили забір аспірату верхніх дихальних шляхів хворих чи інтубаційних трубок з наступним висівом 1 мл матеріалу на чашки Петрі з поживним середовищем секторним методом. Посіви культивували в аеробних умовах при температурі 36 ± 1 °C протягом 24 год., після чого механічним способом проводили підрахунок кількості колоній, що вирости на поверхні агару. Результат оцінювали у колонієутворюючих одиницях (КУО) на мл досліджуваного біоматеріалу хворого і виражали у десяткових логарифмах (\log_{10}).

Як показник інтенсивності інфекційного процесу у досліджуваних пацієнтів та оксидативного стресу клітин вивчали рівень ериптозу (запрограмована смерть еритроцитів). З цією метою з кожної із двох клінічних груп пацієнтів були рандомно відібрані по 10 осіб для контрольної та досліджуваної груп.

FlowJo™ (v10, BD Biosciences, США) і програмне забезпечення BD FACSDiva™ (Becton Dickinson, США) використовували для обробки початкових файлів отримання флуоресценції. Морфологію еритроцитів оцінювали шляхом порівняння відсотка клітин з низьким рівнем прямого розсіювання сигналів (FSC-low). Зменшення об'єму клітин, тобто зморщування клітин, зазвичай спостерігається при ериптозі. Таким чином, цей параметр характеризував зморщування еритроцитів.

Для аналізу скремблювання клітинної мембрани вираховували значення середньої інтенсивності флуоресценції (MFI) аннексину V-FITC. Значення MFI флуоресценції DCF характеризували продукцію активних форм кисню (АФК) в еритроцитах.

Транслокація фосфатидилсерину до зовнішнього листка мембран еритроцитів. Проводили визначення ступеня зв'язування флуоресцентно

міченого аннексину V з транслокованим фосфатидилсерином, що є поширеним підходом для оцінювання ериптозу [108-110]. Для оцінки екстерналізації фосфатидилсерину в еритроцитах, отриманих від пацієнтів із інфекційними ускладненнями органів дихання за різних схем лікування, суспензії еритроцитів фарбували аннексином V-FITC (BD Pharmingen™ FITC-Annexin V), придбаним у BD Biosciences (Сан-Хосе, Каліфорнія, США).

Процедура фарбування аннексину V включала перенесення 10 мкл суспензії еритроцитів у буфер зв'язування аннексину V, виготовленому, як зазначено вище, у нову пробірку з подальшим фарбуванням 5 мкл міченого FITC аннексину V (BD Biosciences, Сан-Хосе, Каліфорнія, США). Потім до кожної пробірки додавали 85 мкл буфера, що зв'язував аннексин. Зафарбовані еритроцити інкубували без освітлення 15 хв. Після інкубації додавали 400 мкл буфера, що зв'язує аннексин.

Тест на виявлення АФК для еритроцитів. Виявлення АФК проводили за допомогою фарбування 2',7'-дихлордигідрофлуоресцеїну діацетатом (H2DCFDA). Відповідно до протоколу фарбування, робочий розчин H2DCFDA у фосфатний буферний розчин (PBS), приготований із вихідного розчину (10 мМ) у диметилсульфоксиді (ДМСО), придбаного у Sigma Aldrich (США), додавали до 100 мкл суспензії еритроцитів, приготовленої у PBS, як описано вище, для створення 5 мкМ розчинів H2DCFDA. Після 30 хв інкубації без впливу світла клітини промивали PBS і ресуспендували в 500 мкл PBS [110, 111].

Тестування зразків крові, одержаних від важкохворих з опіками із інфекційними ускладненнями органів дихання за різних схем лікування, на предмет рівня ериптозу, оцінювання екстерналізації фосфатидилсерину в еритроцитах та виявлення АФК для еритроцитів виконували за безпосередньої участі та допомоги доцента Оніщенка А.І. та доцента Ткаченка А.С. у Науково-дослідному інституті експериментальної та клінічної медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України (в рамках договору про співпрацю №7/21, 2022р.).

2.9. Методи статистичного аналізу результатів

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою стандартних пакетів програм “Microsoft Excel 2019” та GraphPad Prism Software 10.1.0. (США, 2023).

Першочергово за статистичною функцією розподілу результатів дослідження ($F(x)$) усі вибірки перевіряли на нормальність розподілу з наступним проведенням методів описової статистики. Основні варіаційні показники: середніх значень (M), середня похибка (m), р-значення (p) визначали для усіх масивів даних.

T-критерій Стьюдента використовували для порівняння двох нормально розподілених груп. Однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA: один фактор) використовували для порівняння результатів трьох або більше груп даних. За поправкою Бонферроні відкоригували рівень значущості для контролю загальної ймовірності помилок (хибнопозитивних) для перевірки кількох гіпотез. Результат вважали достовірним, якщо р-значення було менше 0,05.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОБНОГО СПЕКТРУ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ВАЖКОХВОРИХ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИБІОТИКІВ

Інфекційні ускладнення органів дихання є частою причиною обтяження перебігу хвороби та смертності серед пацієнтів хірургічного профілю. Профілактика та лікування таких ускладнень ґрунтується на декількох базових принципах, серед яких забезпечення належного проходження дихальних шляхів, механічної легеневої гігієни та боротьба з мікробними агентами. Тому є очевидним, що успішне лікування інфекційних ускладнень органів дихання у пацієнтів, в тому числі тяжкохворих, вимагає обов'язкової і адекватної антибіотикотерапії. Проте, широкі, часто не за призначенням, використання протимікробних засобів призвело до різкого зниження чутливості мікроорганізмів, що мають клінічне значення, до антибіотиків та деяких антисептиків. Більше того, основні збудники інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, останнім часом все частіше формують полірезистентність до антибіотиків декількох груп одночасно, тим самим наносячи критичної шкоди здоров'ю пацієнтів [112]. Тому, постійний моніторинг якісного складу мікробіоти дихальних шляхів за умов розвитку ускладнень у тяжкохворих та чутливості домінуючих мікроорганізмів серед них до протимікробних препаратів на сьогоднішній день є пріоритетним напрямом як наукової медичної спільноти, так і практикуючих лікарів [113-117].

3.1. Характеристика спектру провідних збудників інфекційних ускладнень органів дихання

В ході дослідження від тяжкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання виділили та ідентифікували 159 клінічних ізолятів (табл. 3.1).

Мікроорганізми, виділені від тяжкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання

№ з/п	Мікроорганізм	Абсолютна кількість ізолятів
Грамнегативні		143
1.	<i>A. baumannii</i>	38
2.	<i>P. aeruginosa</i>	51
3.	<i>K. pneumoniae</i>	43
4.	<i>Enterobacter spp.</i>	11
Грампозитивні		16
4.	<i>S. aureus</i>	16
Усього		159

Варто зауважити, що грамнегативні бактерії виділяли як збудників ускладнень дихальних шляхів у критичних хворих у 8,9 разів частіше, ніж грампозитивні збудники. Загалом, грамнегативні палички склали 89,9 % від усіх ізолятів, отриманих від пацієнтів впродовж дослідження [112, 118, 119].

У відсотковому співвідношенні найчисленнішими серед виділених мікроорганізмів були представники роду *Pseudomonas*, частка яких складала 32,1 %. В свою чергу, *K. pneumoniae* та *A. baumannii* викликали ускладнення органів дихання у 27,0 % та 23,9 % тяжкохворих відповідно. Загальна частка представників *Enterobacter spp.* серед домінуючих збудників ускладнень дихальних шляхів у хворих була найменшою і знаходилася у межах 6,9%. Грампозитивні мікроорганізми у структурі якісного складу мікробіоти вогнищ інфекційних ускладнень органів дихання у тяжкохворих склали лише 10,1%. При чому, варто зауважити, що серед грам-позитивних збудників виділяли виключно ізоляти золотистого стафілокока (рис. 3.1.).

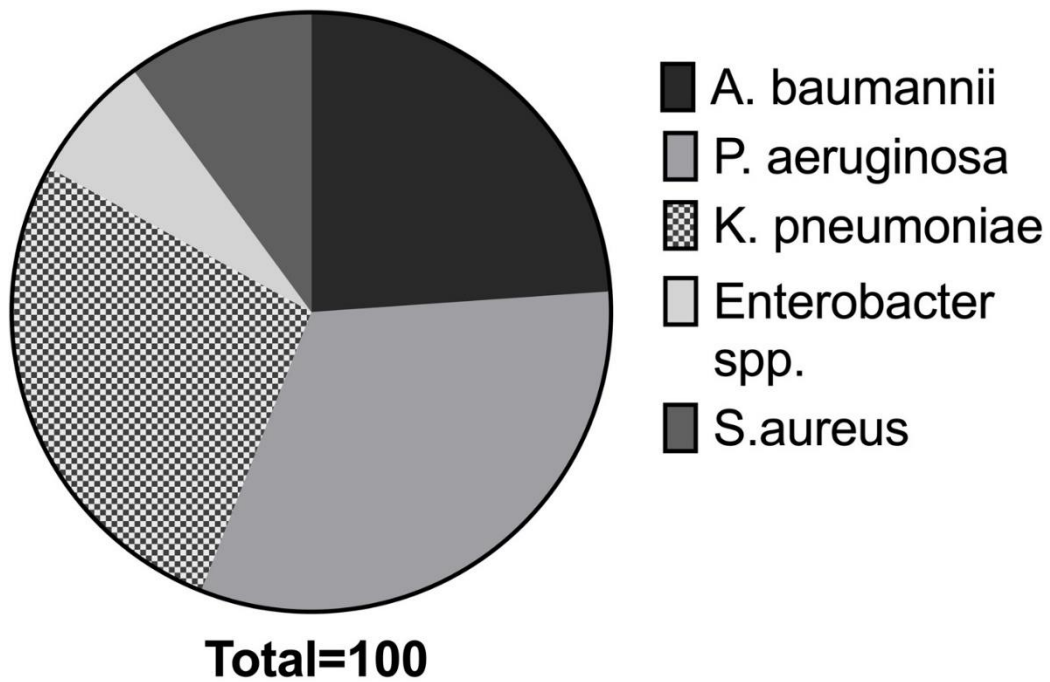


Рис. 3.1. Характеристика якісного складу мікробіоти дихальних шляхів за умов розвитку ускладнень у тяжкохворих, %.

Встановлено, що в досліджуваному матеріалі тяжкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання збудники у монокультури виділяли у 49,1% випадків. Поряд з цим, у більше, ніж половини обстежених (50,1 %) зустрічалися 2-компонентні асоціації переважно грампозитивних коків з *P. aeruginosa* та *A. baumannii*, а також *K. pneumoniae* з іншими ентеробактеріями.

3.2. Характеристика чутливості до антибіотиків збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих

В результаті дослідження встановлено варіабельну чутливість клінічних ізолятів роду *Pseudomonas*, виділених від тяжкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, до антибіотиків. Варто зауважити, що 39 штамів *P. aeruginosa* (76,5%) проявляли полірезистентність, при чому 26 із них (51,0%) були стійкими до всіх антибіотиків (рис. 3.2) [112, 118, 119, 120].

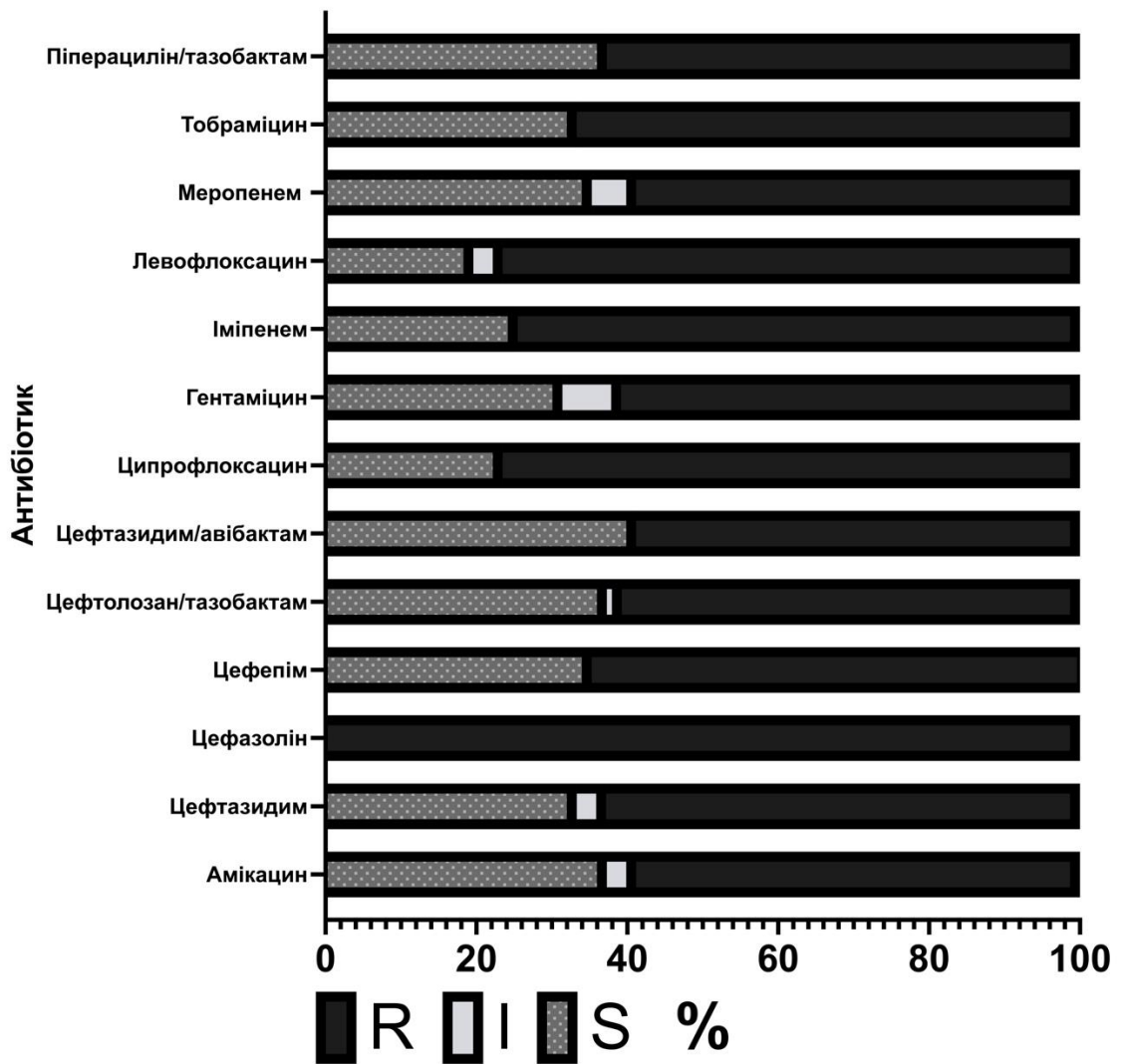


Рис. 3.2. Чутливість клінічних ізолятів *P. aeruginosa* (n=51) до антибіотиків, % (R – резистентний, I – чутливий при збільшеній експозиції, S – чутливий).

У дослідженні виявлено (абс. 19; 37,3%) *Pseudomonas* spp., які зберігали чутливість до піперациліну/тазобактаму. Чутливість представників цього роду мікроорганізмів в цілому не перевищувала 41,2 %. Цефалоспорини мали низьку антипсевдомонадну активність: частки резистентних ізолятів *P. aeruginosa* до цефепіму та цефтолазану/тазобактаму становили 66,7% та 60,7% відповідно. Встановлено, що чутливість виділених псевдомонад до цефтазидиму (33,3%) збільшувалася при тестуванні захищеної форми антибіотика з авібактамом до 41,2% (рис. 3.2).

Нами отримані подібні результати чутливості *Pseudomonas* spp. до фторхінолонів. Не дивлячись на те, що частка чутливих ізолятів до

ципрофлоксацину (23,5%) перевищувала частку чутливих до левофлоксацину (19,6%), резистентність серед *P. aeruginosa* до обох антибіотиків була однаковою і становила 76,5%. Досліджувані представники роду *Pseudomonas* у 74,5% випадків були стійкими до іміпенему. Частка резистентних псевдомонад до меропенему складала 58,8%, що загалом виявилось одним із найнижчих показників резистентності серед *P. aeruginosa*.

Чутливість *P. aeruginosa*, виділених від хворих з ускладненнями органів дихання, до аміноглікозидів оцінювали за їх чутливістю до амікацину, гентаміцину та тобраміцину, відповідно до рекомендацій EUCAST. Найкращі результати серед них демонстрував амікацин, оскільки розвиток стійкості серед *Pseudomonas* spp. до нього визначали на рівні 58,8%, при чому частка чутливих штамів становила – 37,3 %. Чутливість штамів синьогнійної палички до гентаміцину та тобраміцину складала 31,4 % та 33,3 % відповідно, в той час як відсоток стійких ізолятів цього роду до них перевищував 60,0 %.

На основі отриманих результатів чутливості ізолятів *Pseudomonas* spp. до антибіотиків різних груп, встановлено три основні фенотипові резистотипи *P. aeruginosa*, що колонізують дихальні шляхи важкохворих з ускладненнями органів дихання:

1. Резистентні до усіх груп антибіотиків (абс. 28; 54,9%);
2. Резистентні лише до цефазоліну (абс. 10; 19,6%);
3. Резистентні до цефазоліну та фторхінолонів (абс. 9; 17,6%).

Не дивлячись на те, що представники роду *Klebsiella*, виділені від тяжкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, демонстрували низьку чутливість до переважної більшості антибіотиків, в ході дослідження виявлено лише 4 (9,3%) ізоляти, резистентні до усіх антибіотиків (рис. 3.3.).

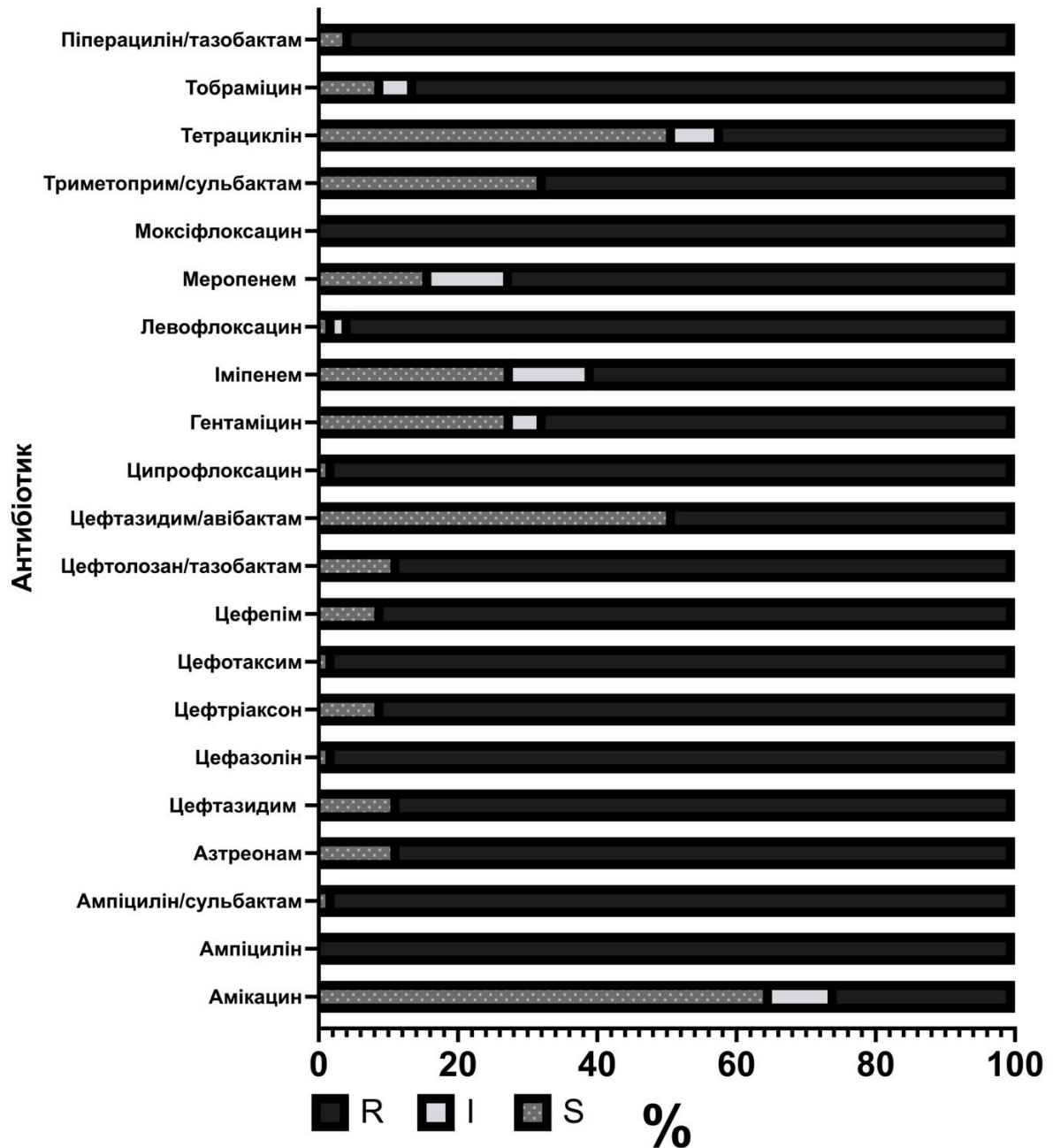


Рис. 3.3. Чутливість клінічних ізолятів *K. pneumoniae* (n=43) до антибіотиків, % (R – резистентний, I – чутливий при збільшеній експозиції, S – чутливий).

В результаті дослідження визначено низьку ефективність пеніцилінів щодо клінічних ізолятів *K. pneumoniae*. Резистентність до ампіциліну встановлено у 100% досліджуваних культур. Тестування захищеної форми ампіциліну/сульбактаму показало дещо кращий результат, проте загалом чутливість клебсієл складала лише 2,3%. Подібну тенденцію спостерігали при визначенні чутливості *K. pneumoniae* до піперациліну/тазобактаму, частка

чутливих ізолятів при цьому знаходилася у межах 4,7%. Відповідно до рекомендацій EUCAST тестування представників роду *Klebsiella* з азтреонамом є скрінінговим тестом на визначення здатності бактерій продукувати бета-лактамази широкого спектру, в результаті якого нами було встановлено 88,4% таких стійких штамів [118, 119].

Встановлено варіабельну чутливість *K. pneumoniae* до цефалоспоринів різного покоління. Так, найнижчою ефективністю щодо даних ізолятів володіли цефазолін та цефотаксим, резистентність до яких серед клебсієл становила 97,7%. Частки стійких *K. pneumoniae* до цефтриаксону та цефепіму не відрізнялися і складала 90,7%. Резистентність до цефалоспорину 3-го покоління цефтазидиму встановлено у 88,4% виділених клебсієл, проте при комбінації цефтазидиму з авібактамом його ефективність підвищувалася. Так, частка чутливих *K. pneumoniae* до цефтазидиму/авібактаму складала 51,2%, що було найкращим результатом серед усіх бета-лактамів.

Отримані результати вказували на низьку чутливість *Klebsiella* spp. до фторхінолонів, частка резистентності до яких серед досліджуваних штамів коливалася в межах 97,7-100 %. Встановлено посередню активність карбапенемів щодо *Klebsiella* spp., резистентність до яких коливалася в межах 67,4-72,2 %. Серед аміноглікозидів тобраміцин втратив свої позиції щодо активності стосовно клебсієл, оскільки нами було зафіксовано 86,0% стійких клінічних ізолятів цього роду. Поряд з цим, гентаміцин та амікацин демонстрували дещо вищу активність. Відсоток стійких *K. pneumoniae* до амікацину складав 25,6%, що за результатами наших досліджень виявилось найнижчим показником резистентності. Варто зауважити, що 51,2 % досліджуваних ізолятів роду *Klebsiella* проявляли чутливість до тетрацикліну, при чому частка, власне, стійких штамів становила 41,9%.

На основі отриманих результатів чутливості ізолятів *Klebsiella* spp. до антибіотиків різних груп, встановлено три основні фенотипові резистотипи *K. pneumoniae*, що колонізують дихальні шляхи важкохворих з ускладненнями органів дихання:

1. Резистентні до усіх бета-лактамів (абс. 15; 34,9%);
2. Резистентні до усіх антибіотиків, окрім амікацину, цефалоспоринів III-V покоління, карбапенемів і тетрацикліну (непродуценти бета-лактамаз широкого спектру) (абс. 5; 11,6%);
3. Резистентні до усіх антибіотиків (абс. 4; 9,35 %).

Відповідно до EUCAST не рекомендовано визначати чутливість *Acinetobacter* spp. до пеніцилінів у зв'язку з повною їх втратою ефективності. Результати отримані нами в повній мірі це підтверджують, оскільки в ході дослідження були зафіксовані найнижчі показники чутливості клінічних штамів *A. baumannii* саме до бета-лактамних антибіотиків. Частки резистентних ізолятів роду *Acinetobacter* до ампіциліну/сульбактаму та піперациліну/тазобактаму складала 76,3% та 100,0% відповідно. Більше того, *A. baumannii*, виділені від тяжкохворих з ускладненнями органів дихання, виявилися абсолютно стійкими до цефалоспоринів, адже жодного чутливо до них ізоляту серед досліджуваних не було зафіксовано. Крім того, подібну тенденцію була виявлена щодо фторхінолонів. За результатами дослідження частки стійких *Acinetobacter* spp. до ципрофлоксацину та левофлоксацину становили 100,0% та 97,4% відповідно. Лише один клінічний ізолят цього виду був віднесений до категорії «I», тобто виявляв чутливість при збільшеній експозиції левофлоксацину (рис. 3.4.).

Чутливість клінічних ізолятів *A. baumannii* до аміноглікозидів варіювала у межах 26,3-39,5%. Загалом, частки резистентних штамів до гентаміцину та тобраміцину складала 65,85 та 50,0% відповідно. Подібні результати характеризували чутливість виділених ацінетобактерій до карбапенемів. Відсоток резистентних представників роду *Acinetobacter* до іміпенему та меропенему знаходились у межах 60,0% (63,1% та 65,8% відповідно).

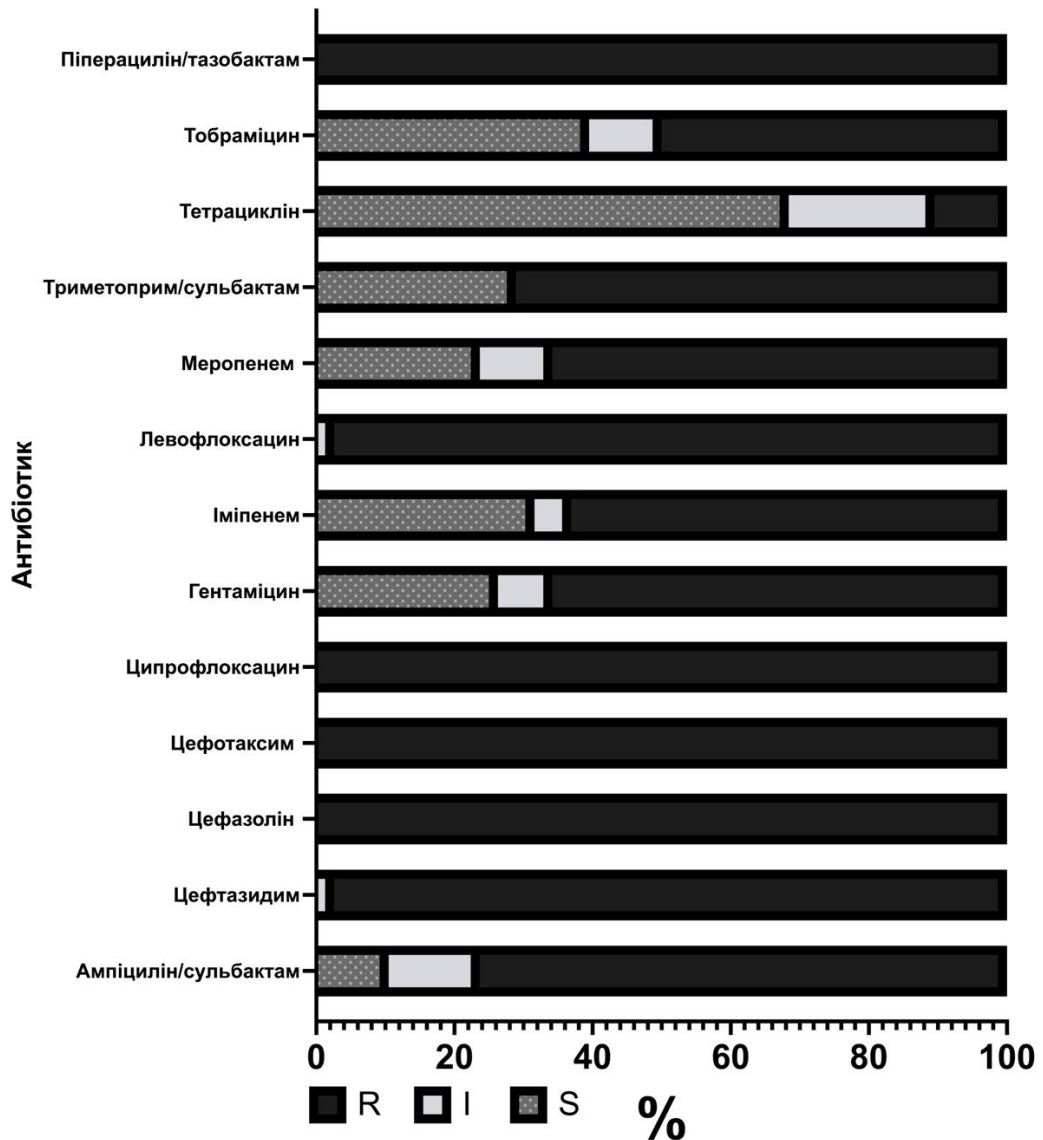


Рис. 3.4. Чутливість клінічних ізолятів *A. baumannii* (n=38) до антибіотиків, % (R – резистентний, I – чутливий при збільшеній експозиції, S – чутливий).

В результаті дослідження встановлено чутливість *A. baumannii* до триметоприму/сульбактаму на рівні 28,9%. Найкращий результат ефективності щодо *Acinetobacter* spp. демонстрував тетрациклін. Нами виявлено 68,4% чутливих представників цього роду до тетрацикліну. При чому, варто відмітити, що частка абсолютно резистентних ізолятів *A. baumannii* до нього була найнижчою (10,5%), порівняно з іншими антибіотиками.

На основі отриманих результатів чутливості ізолятів *Acinetobacter* spp. до антибіотиків різних груп, встановлено чотири основні фенотипові резистотипи *A. baumannii*, що колонізують дихальні шляхи важкохворих з ускладненнями органів дихання:

1. Резистентні до усіх антибіотиків, окрім тетрацикліну (абс. 7; 18,4%);
2. Резистентні до усіх антибіотиків, крім тетрацикліну та карбапенемів (абс. 6; 15,8%);
3. Резистентні до усіх антибіотиків, окрім тетрацикліну та аміноглікозидів (абс. 5; 13,2%);
4. Резистентні до усіх антибіотиків (абс. 3; 7,9%).

Представники роду *Enterobacter* проявляли низьку чутливість до піперациліну/тазобактаму, частка таких ізолятів становила 9,1%. Подібний результат був зафіксований серед *Enterobacter* spp. щодо чутливості до усіх незахищених цефалоспоринів. Відсоток чутливих штамів ентеробактерій до цефтазидиму, цефотаксиму та цефепіму складав 9,1%, тобто нами було виявлено по одному чутливому ізоляту до кожного з антибіотиків.

В той же час, в результаті дослідженні не було визначено жодного чутливого штаму роду *Enterobacter* до цефазоліну, резистентність до якого, відповідно, становила 100,0%. Захищені пеніциліни володіли дещо кращою активністю щодо ентеробактерій. Так, нами встановлено резистентність до цефтолозану/тазобактаму та цефтазидиму/авібактаму на рівні 81,8% та 45,5% відповідно (рис. 3.5.).

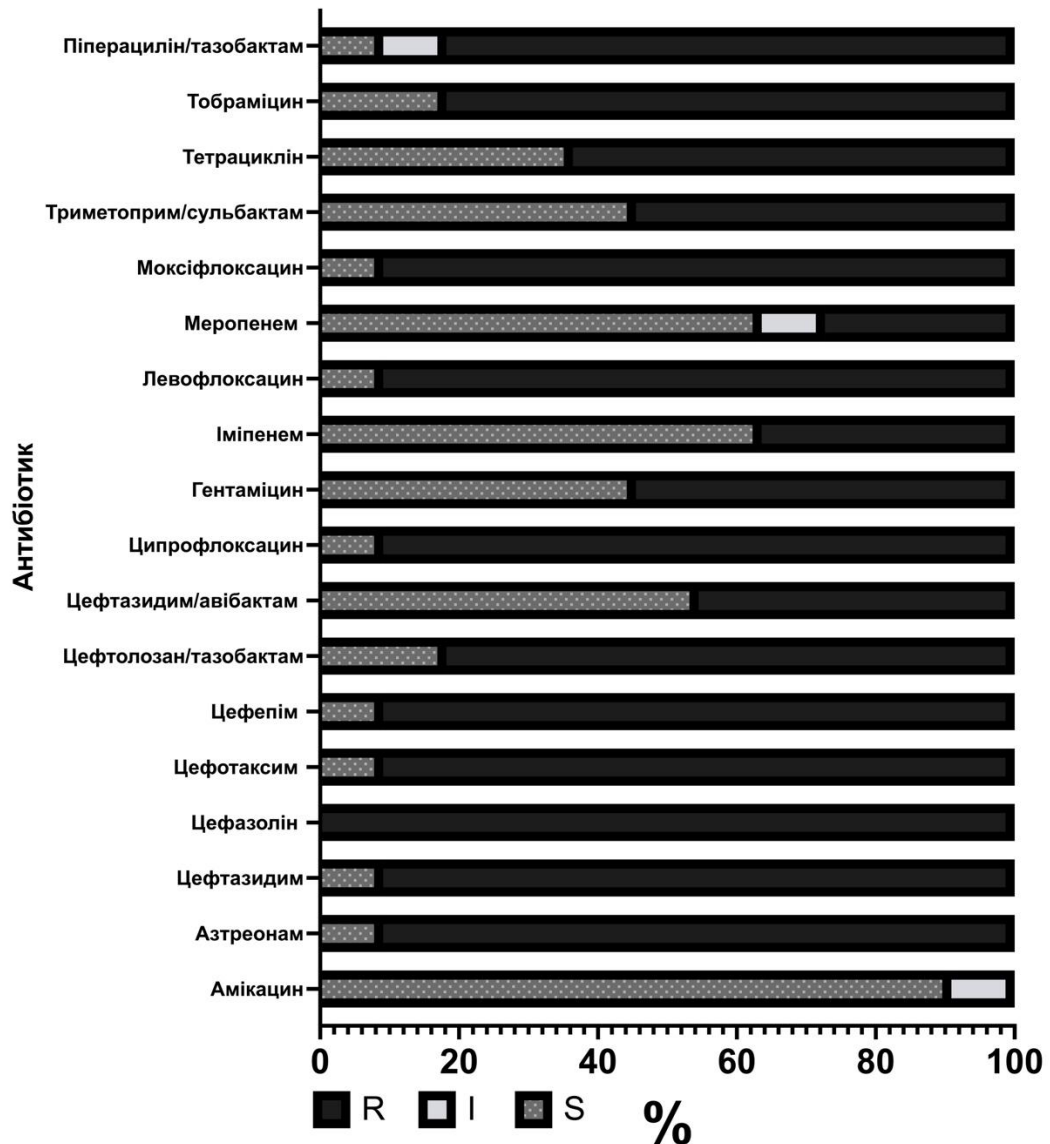


Рис. 3.5. Чутливість клінічних ізолятів *Enterobacter* spp. (n=11) до антибіотиків, % (R – резистентний, I – чутливий при збільшеній експозиції, S – чутливий).

Усі тестовані фторхінолони демонстрували абсолютно ідентичні результати щодо протимікробної дії до *Enterobacter* spp. В ході дослідження сумарний результат резистентних ізолятів даного роду до ципрофлоксацину, левофлоксацину та моксіфлоксацину становив 90,9%, підтверджуючи їх низьку ефективність. Достатньо високі результати ефективності демонстрували карбапенеми. Частки чутливих *Enterobacter* spp. до імipенему та меропенему були однаковими – 63,6%. Більше того, враховуючи ізоляти з

категорії «I», кількість резистентних штамів цього роду до меропенему знаходилася на рівні 27,3%.

Серед аміноглікозидів найменш ефективним виявився тобраміцин, оскільки рівень резистентності ізолятів *Enterobacter* до нього становив 81,8%. В той же час, відсотки чутливих та резистентних ентеробактерій до гентаміцину розділилися майже порівну: 45,5% чутливих та 54,5% стійких ізолятів. Результати дослідження довели найвищу чутливість *Enterobacter* spp. до амікацину (90,9%), при чому жодного абсолютного стійкого до нього штаму виявлено не було. Представники роду *Enterobacter* демонстрували посередню чутливість до тетрацикліну на рівні 36,4 %.

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

1. Резистентні до усіх незахищених цефалоспоринів (абс. 5; 45,5%);
2. Резистентні до усіх антибіотиків, крім амікацину, цефтазидиму/авібактаму та карбапенемів (абс. 5; 45,5%).

В результаті дослідження встановлено рівень чутливості *S. aureus* до бензилпеніциліну 37,5%. Цефокситин демонстрував дещо кращий результат, оскільки частки чутливих і резистентних ізолятів золотистого стафілококу розділилися порівну (50,0%). Згідно рекомендацій EUCAST представники роду *Staphylococcus*, що виявляють стійкість до бензилпеніциліну та цефокситину одночасно варто вважати резистентними до усіх бета-лактамів. В роботі було встановлено, що 31,3% штамів *S. aureus* були стійкими до усіх бета-лактамів. Для визначення чутливості стафілококів до фторхінолонів рекомендований скрінінговий тест з норфлоксацином, згідно якого стійкі ізоляти вважали резистентними до усіх антибіотиків цієї групи. В ході дослідження зафіксовано частку стійких до фторхінолонів *S. aureus* на рівні 43,7% (рис. 3.6.).

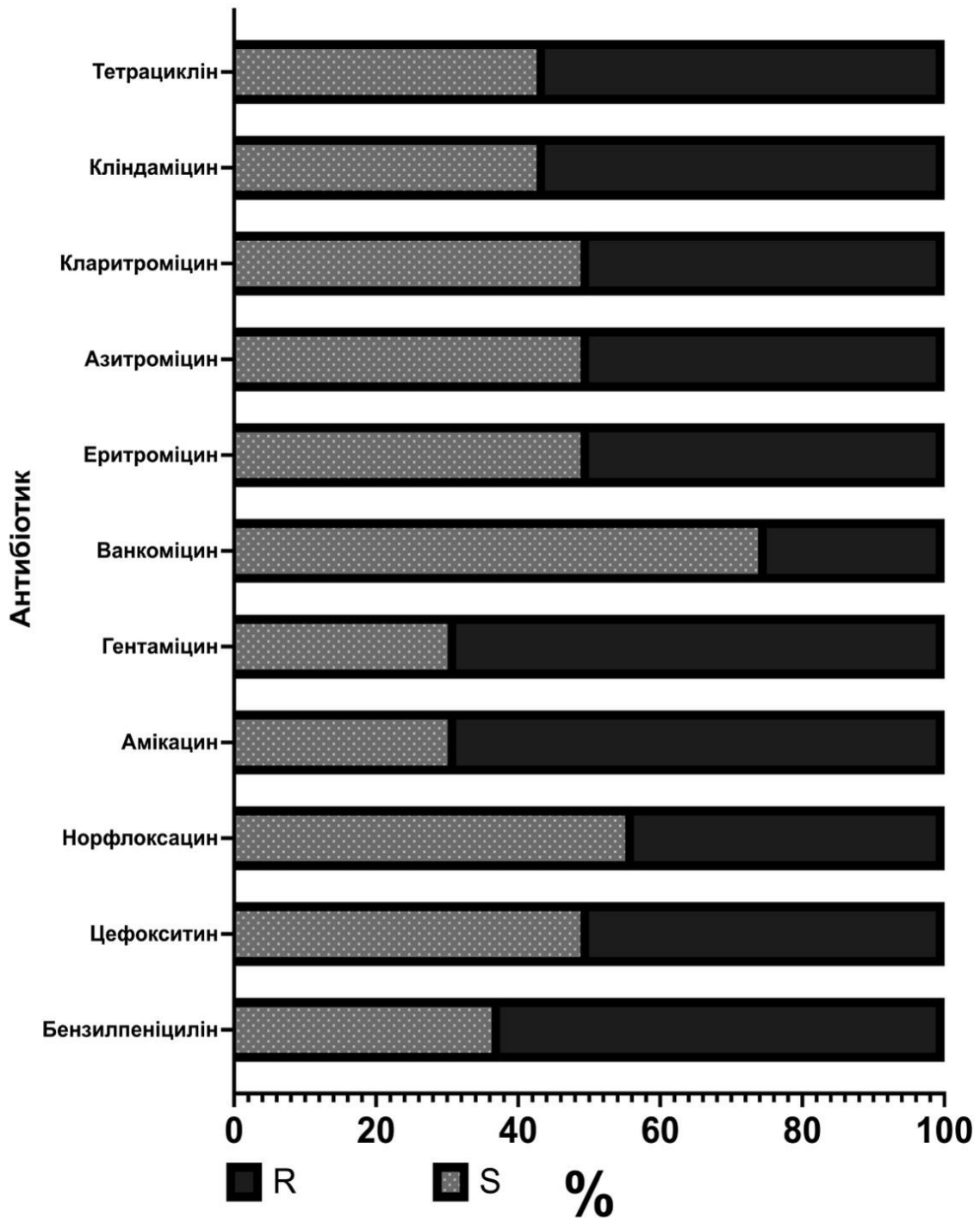


Рис. 3.6. Чутливість клінічних ізолятів *S. aureus* (n=16) до антибіотиків, % (R – резистентний, S – чутливий).

Аміноглікозиди демонстрували найнижчу ефективність щодо ізолятів золотистого стафілококу. Відсоток чутливих штамів *S. aureus* до амікацину та гентаміцину був однаковим і становив 31,3 %. Безперечно, встановлено найбільшу ефективність ванкоміцину щодо стафілококів: тільки чверть

досліджуваних штамів проявляла фенотипові ознаки стійкості до глікопептиду. Це був найнижчий зафіксований відсоток резистентності ізолятів *S. aureus*.

Представники роду *Staphylococcus* в однаковій мірі проявляли чутливість до еритроміцину, азитроміцину та кларитроміцину, при чому частки резистентних і стійких мікроорганізмів розділилися порівну (50,0% чутливих, 50,0% стійких) для вищевказаних антибіотиків. Проте, чутливість штамів *S. aureus* до кліндаміцину була трохи нижчою і становила 43,8 %. Подібний результат отримали при визначенні чутливості ізолятів золотистого стафілокока до тетрацикліну. Відсоток резистентних мікроорганізмів знаходився на рівні 56,2%.

На основі отриманих результатів чутливості ізолятів *Staphylococcus* spp. до антибіотиків різних груп, встановлено два основні фенотипові резистотипи *S. aureus*, які колонізували дихальні шляхи важкохворих з ускладненнями органів дихання:

1. Резистентні до усіх бета-лактамінів та аміноглікозидів (абс. 5; 31,3%);
2. Резистентні до аміноглікозидів, тетрацикліну і ванкоміцину (абс. 4; 25,0%).

3.3. Співвідношення генотипового та фенотипового антимікробного профілю грамнегативних збудників інфекційних ускладнень органів дихання

В результаті молекулярно-генетичного дослідження грамнегативних збудників ускладнень дихальних шляхів важкохворих виявлено 59 (41,3%) ізолятів, що здатні до продукції інтегрон-кодованої метало- β -лактамази класу В. Найчастіше її продуценти, що несуть ген *bla_{VIM}* зустрічали серед представників родів *Pseudomonas* та *Klebsiella*, частки яких від загальної кількості перевищували 40,0% [119, 120].

Поряд з цим, частота виявлення *bla_{VIM}* серед *Acinetobacter* spp., та *Enterobacter* spp. залишалася достатньо високою і складала 31,6% та 27,35 відповідно (табл. 3.2.).

**Характеристика генетичного профілю антибіотикорезистентності
грамнегативних бактерій**

Мікроорганізм	Гени резистентності	Кількість, абс./%
<i>P. aeruginosa</i> (n=51)	VIM	25/49,0
	OXA-23	6/11,8
	OXA-40	9/17,6
<i>A. baumannii</i> (n=38)	VIM	12/31,6
	OXA-23	4/10,5
	OXA-40	4/10,5
<i>K. pneumoniae</i> (n=43)	VIM	19/44,2
	OXA-23	14/32,6
	OXA-40	19/44,2
<i>Enterobacter</i> spp. (n=11)	VIM	3/27,3
	OXA-23	1/9,1
	OXA-40	2/18,2

Встановлено найвищу частоту генетично-детермінованої продукції оксациліназної групи β -лактамаз класу D серед клінічних штамів *K. pneumoniae*. Так, гени резистентності *bla*_{OXA-23} та *bla*_{OXA-40} виявили у 32,6% та 44,2%, відповідно, досліджуваних ізолятів клебсієл. Загалом, серед грамнегативних збудників інфекційних ускладнень дихальної системи носіїв гену *bla*_{OXA-40} виявляли частіше, порівняно з такими, що мали ген *bla*_{OXA-23}. Відсоток ізолятів *P. aeruginosa*, *A. baumannii* та *Enterobacter* spp., у яких виявили гени *bla*_{OXA-23} коливався у межах 9,1-11,8%, в той час як відсоток носіїв гену *bla*_{OXA-40} знаходився на рівні 10,5-18,2%.

На основі отриманих результатів, були встановлені наступні генетичні резистотипи грамнегативних збудників ускладнень дихальних шляхів у тяжкохворих:

1. Серед *P. aeruginosa*

- a) носії усіх трьох генів резистентності до карбапенемів одночасно (абс. 4; 7,8%);
- b) носії генів *bla_{VIM}* та *bla_{OXA-23}* (абс. 2; 3,9%);
- c) носії генів *bla_{VIM}* та *bla_{OXA-40}* (абс. 5; 9,8%);
- d) носії гену *bla_{VIM}* (абс. 15; 29,4%).

2. Серед *A. baumannii*

- a) носії усіх трьох генів резистентності до карбапенемів одночасно (абс. 3; 7,9%);
- b) носії генів *bla_{VIM}* та *bla_{OXA-23}* (абс. 1; 2,6%);
- c) носії генів *bla_{VIM}* та *bla_{OXA-40}* (абс. 1; 2,6%);
- d) носії гену *bla_{VIM}* (абс. 7; 18,4%).

3. Серед *K. pneumoniae*

- a) носії усіх трьох генів резистентності до карбапенемів одночасно (абс. 14; 32,6%);
- b) носії генів *bla_{VIM}* та *bla_{OXA-40}* (абс. 5; 11,6%).

У ході дослідження нами встановлено індекс антимікробної резистентності (API) за фенотиповими ознаками *P. aeruginosa* на рівні $0,69 \pm 0,39$. API для *A. baumannii* та *K. pneumoniae* загалом складав $0,79 \pm 0,13$ та $0,81 \pm 0,18$ відповідно.

В результаті статистичного аналізу отриманих результатів встановлено феномен статистично достовірного співвідношення API мікроорганізмів за фенотиповими ознаками з їх генетичними резистотипами. Так, API за фенотиповими ознаками серед ізолятів *P. aeruginosa*, що увійшли до домінуючих генетичних резистотипів хворих з ускладненнями дихальної системи, достовірно перевищували API ізолятів без генів резистентності (рис. 3.7.). API штамів *P. aeruginosa*, що увійшли до резистотипів з усіма генами резистентності ($0,99 \pm 0,02$), носіїв гену *bla_{VIM}* ($0,97 \pm 0,06$) і носіїв генів *bla_{VIM}* та *bla_{OXA-40}* ($0,91 \pm 0,13$) у 7,5 – 8,1 разів достовірно перевищували загальний API ізолятів цього роду без наявності генів резистентності до карбапенемів ($p < 0,001$).

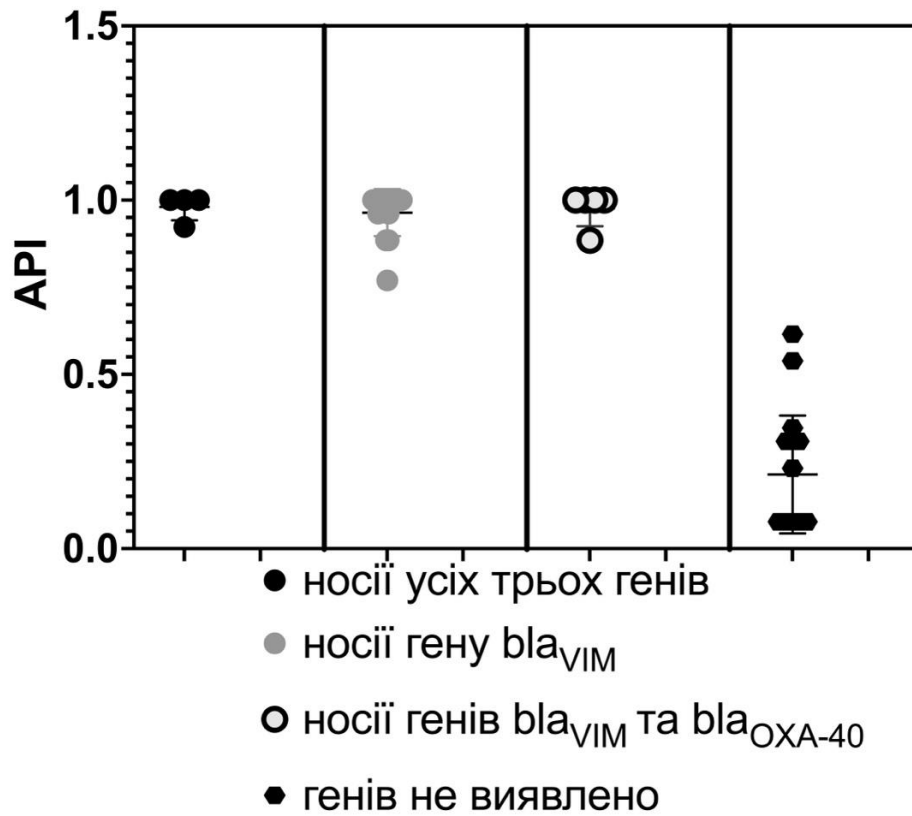


Рис. 3.7. Індекс антимікробної резистентності (API) *P. aeruginosa* (n=51), залежно від їх генетичних резистотипів

Подібну тенденцію спостерігали щодо ізолятів *A. baumannii* (рис. 3.8.).

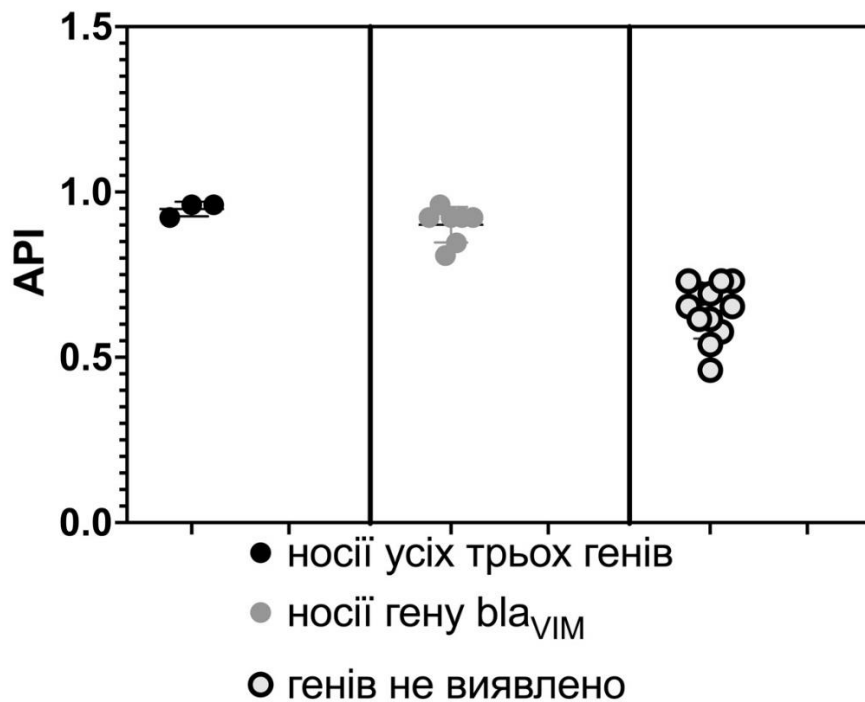


Рис. 3.8. Індекс антимікробної резистентності (API) *A. baumannii* (n=38), залежно від їх генетичних резистотипів

Середні значення API штамів цього роду, що склали основні генетичні резистотипи: носіїв усіх трьох генів резистентності ($0,95 \pm 0,02$) та носіїв гену *bla*_{VIM} ($0,90 \pm 0,05$), у 1,4 рази достовірно перевищували ($p < 0,05$) даний показник збудників без генів резистентності ($0,64 \pm 0,08$).

Враховуючи достатньо високий рівень розвитку фенотипової резистентності серед *K. pneumoniae*, нами виявлено API ізолятів цього виду без наявності генів до карбапенемів на рівні $0,67 \pm 0,19$, що було найвищим результатом (рис. 3.9.). API *K. pneumoniae* домінуючих генетичних резистотипів виявилися вищими за даний показник мікроорганізмів без наявності генів стійкості. Однак, достовірну різницю у 1,4 рази ($p < 0,05$) було виявлено лише між результатами API ізолятів резистотипу з усіма трьома генами резистентності ($0,95 \pm 0,03$) та збудниками, які не містили жодного з досліджуваних генів ($0,67 \pm 0,19$).

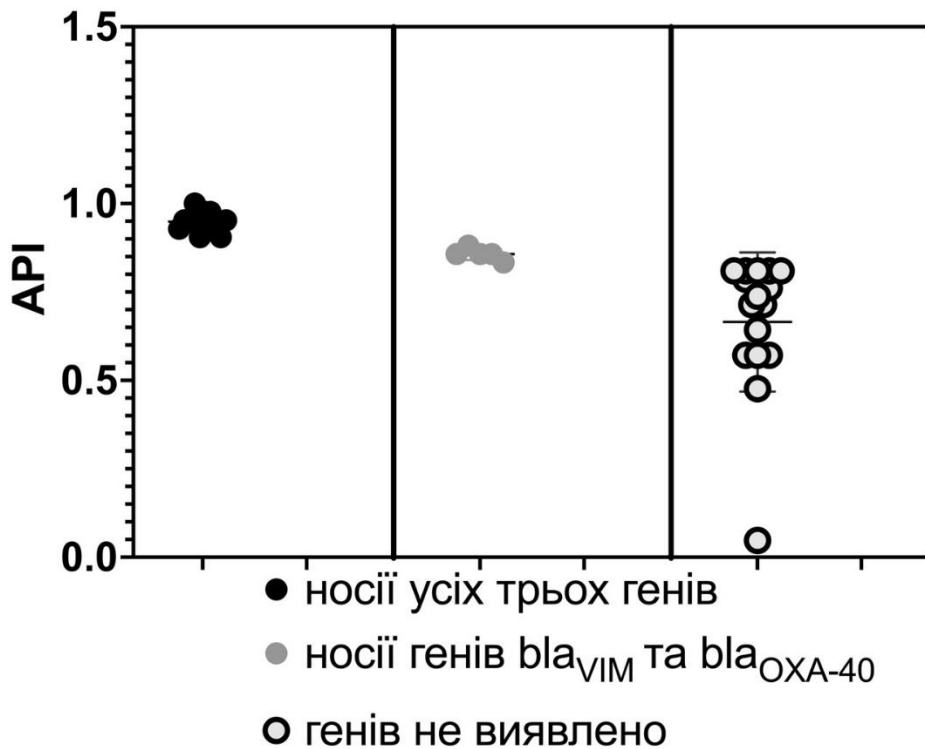


Рис. 3.9. Індекс антимікробної резистентності (API) *K. pneumoniae* (n=43), залежно від їх генетичних резистотипів.

Отже, грамнегативні бактерії виділяли як збудники ускладнень дихальних шляхів у критичних хворих у 8,9 разів частіше, порівняно з грампозитивними збудниками. На основі отриманих результатів чутливості ізолятів *Pseudomonas* spp. до антибіотиків різних груп, встановлено три основні фенотипові резистотипи *P. aeruginosa*, які колонізують дихальні шляхи важкохворих з ускладненнями органів дихання: 1) резистентні до усіх груп антибіотиків (абс. 28; 54,9%); 2) резистентні лише до цефазоліну (абс. 10; 19,6%); 3) резистентні до цефазоліну та фторхінолонів (абс. 9; 17,6%). Встановлено три основні фенотипові резистотипи *K. pneumoniae*, що колонізують дихальні шляхи важкохворих з ускладненнями органів дихання: 1) резистентні до усіх бета-лактамів (абс. 15; 34,9%); 2) резистентні до усіх антибіотиків, окрім амікацину, цефалоспоринів III-V покоління, карбапенемів і тетрацикліну (непродуценти бета-лактамаз широкого спектру) (абс. 5; 11,6%); 3) резистентні до усіх антибіотиків (абс. 4; 9,35%).

Встановлено чотири основні фенотипові резистотипи *A. baumannii*, що колонізують дихальні шляхи важкохворих з ускладненнями органів дихання: 1) резистентні до усіх антибіотиків, окрім тетрацикліну (абс. 7; 18,4%); 2) резистентні до усіх антибіотиків, крім тетрацикліну та карбапенемів (абс. 6; 15,8%); 3) резистентні до усіх антибіотиків, окрім тетрацикліну та аміноглікозидів (абс. 5; 13,2%); 4) резистентні до усіх антибіотиків (абс. 3; 7,9%).

На основі отриманих результатів чутливості ізолятів *Enterobacter* spp. до антибіотиків різних груп, встановлено два основні фенотипові резистотипи представників цього роду, що колонізують дихальні шляхи важкохворих з ускладненнями органів дихання: 1) резистентні до усіх незахищених цефалоспоринів (абс. 5; 45,5%); 2) резистентні до усіх антибіотиків, крім амікацину, цефтазидиму/авібактаму та карбапенемів (абс. 5; 45,5%). Виявлено два основні фенотипові резистотипи *S. aureus*, що колонізують дихальні шляхи важкохворих з ускладненнями органів дихання: 1) резистентні до усіх бета-

лактамів та аміноглікозидів (абс. 5; 31,3%); 2) резистентні до аміноглікозидів, тетрацикліну і ванкоміцину (абс. 4; 25,0%).

Мікроорганізми, які несуть ген *bla_{VIM}* найчастіше зустрічали серед представників родів *Pseudomonas* та *Klebsiella*, частки яких від загальної кількості перевищували 40,0%. Встановлено найвищу частоту генетично-детермінованої продукції оксациліназної групи β -лактамаз класу D серед клінічних штамів *K. pneumoniae*.

Індекси антимікробної резистентності за фенотиповими ознаками серед ізолятів, що увійшли до домінуючих генетичних резистотипів хворих з ускладненнями дихальної системи, достовірно перевищували індекс антимікробної резистентності ізолятів без генів резистентності.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:
[112, 115, 118, 119, 120].

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ЧУТЛИВОСТІ ЗБУДНИКІВ РЕСПІРАТОРНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАЖКОХВОРИХ ДО АНТИСЕПТИКІВ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ З АНТИБІОТИКАМИ

Селекція антибіотикорезистентних збудників інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги, та їх стрімке поширення у відділеннях інтенсивної терапії зумовлюють необхідність застосування альтернативних шляхів боротьби з резистентними клінічними ізолятами, серед яких вагому частку займає локальна терапія антисептичними засобами. Біологічна активність антисептичних препаратів зумовлена глибокими деструктивними змінами структурних компонентів та функціональних сполук бактеріальних клітин, що значно зменшує можливості останніх у формуванні резистентності.

Тим не менш, в лікувальних установах має місце повільна селекція більш стійких до антисептиків ізолятів в умовах широкого використання цієї групи антимікробних сполук, про що свідчить поява наукових повідомлень щодо збільшення згубних концентрацій детергентів, галоїдів, окислювачів щодо основних груп мікроорганізмів – збудників госпітальних інфекцій, - в порівнянні з відповідними даними 10-30 років тому назад. Саме тому необхідно здійснювати скринінг чутливості клінічних ізолятів до антисептичних препаратів з метою визначення найбільш дієвих у профілактиці та лікуванні інфекцій та формування практичних рекомендацій.

4.1. Характеристика чутливості до антисептиків збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих

В результаті вивчення біологічної активності антисептиків різних хімічних класів (бігуанідів, октеніду, четвертинних амонієвих сполук) встановлено, що чутливість виділених збудників інфекційних ускладнень мала видову специфічність та відрізнялась в залежності від хімічної будови антисептика (табл. 4.1 – 4.2) [113-115, 117, 121-125].

Таблиця 4.1

Характеристика чутливості виділених мікроорганізмів до антисептиків ($X \pm S_x$, мкг/мл)

Антисептик		<i>S.aureus</i> (n=16)	Enterobacter spp. (n=11)	<i>K.pneumoniae</i> (n=43)	<i>A.baumannii</i> (n=38)	<i>P.aeruginosa</i> (n=51)
Декасан	МІК	10,4±3,01 ^{5,6}	9,7±0,98 ^{4,5}	39,5±4,63	20,9±2,74 ^{4,5,6}	52,5±3,81
	МБцК	19,1±3,44 ^{3,4,5,6}	19,3±1,9 ^{3,4,5,6}	67,7±5,79	42,3±5,75 ^{4,5,6}	81,8±3,67 ^{4,5,6}
Декаметоксин 0,1 % розчин	МІК	8,5±2,26 ^{3,5,6}	8,9±1,06 ^{4,5}	41,4±4,72	23,1±2,87 ^{5,6}	55,2±4,42
	МБцК	13,9±3,62 ^{3,5,6}	22,7±2,46 ^{3,4,5,6}	72,7±8,54	56,1±7,12 ^{5,6}	105,4±8,75
Мірамістин 0,01% розчин	МІК	26,9±4,37 ^{2,6}	17,3±4,03	34,5±2,21*	31,3±2,36**	39,7±2,01***
	МБцК	38,3±4,03 ^{1,2,4,6}	34,7±4,72 ¹	46,0±1,73*	45,7±1,62**	48,8±1,19***
Хлоргексидин 0,05% розчин	МІК	12,4±3,90 ^{5,6}	19,2±2,44 ^{1,2}	28,3±4,37 ⁶	39,9±6,23 ^{1,6}	62,6±4,95
	МБцК	17,3±4,03 ^{3,5,6}	34,8±4,64 ¹	60,3±8,55 ⁶	88,8±13,82 ^{1,6}	127,6±10,24 ¹
Октенідин 0,1% розчин	МІК	28,8±4,77 ^{1,2,4}	26,3±5,80 ^{1,2}	31,4±5,41 ⁶	55,3±6,26 ^{1,2}	52,7±5,00
	МБцК	46,9±7,27 ^{1,2,4}	46,9±12,29 ^{1,2}	57,3±9,08 ⁶	104,0±12,40 ^{1,2}	111,5±9,56 ¹
Полігексанід 0,1% розчин	МІК	104,0±19,75 ^{1,2,3,4,5}	13,5±1,10 ^{1,2}	70,4±13,23 ^{4,5}	50,3±7,70 ^{1,2,4}	76,0±10,58
	МБцК	161,1±27,57 ^{1,2,3,4,5}	35,5±5,61 ¹	107,3±16,04 ^{4,5}	101,6±15,96 ^{1,2,4}	134,2±15,14 ¹

Примітка. ^{1, 2, 3, 4, 5, 6} - статистично достовірна різниця в порівнянні з відповідним показником для декасану (¹), декаметоксину (²), мірамістину (³), хлоргексидину (⁴), октенідину (⁵) та полігексаніду (⁶) ($p < 0,05$); * - дані для чутливих до мірамістину штамів *K.pneumoniae*; ** - дані для чутливих до мірамістину штамів *A.baumannii*; *** - дані для чутливих до мірамістину штамів *P.aeruginosa* (пояснення в тексті).

Таблиця 4.2

**Протимікробна ефективність офіційних форм антисептиків (індекс активності антисептика - ІАА)
щодо клінічних штамів мікроорганізмів ($X \pm S_x$)**

	<i>S.aureus</i> (n=16)	Enterobacter spp. (n=11)	<i>K.pneumoniae</i> (n=43)	<i>A.baumannii</i> (n=38)	<i>P.aeruginosa</i> (n=51)
Декасан	35,7±5,40	23,3±2,52	12,9±2,35	17,9±1,97	4,81±0,32
Мірамістин	6,4±1,31	10,0±2,6	3,85±0,42*	4,0±0,34*	2,82±0,16*
Хлоргексидин	149,2±4,37	30,6±4,02	42,3±5,82	37,2±6,96	12,2±1,46
Октенідин	55,0±10,03	55,3±9,51	96,5±13,57	33,9±5,33	30,4±3,54
Полігексанід	20,3±7,40	81,6±9,03	64,8±12,54	46,4±8,62	20,5±1,50

Примітка. * – показник для чутливих до мірамістину клінічних штамів

Отримані результати дослідження засвідчили, що всі дослідні антисептики демонстрували найбільшу активність щодо клінічних ізолятів *Enterobacter* spp. та *S.aureus*, за винятком 0,1% розчину полігексаніду (табл. 4.1). Встановлено, що клінічні штами *S.aureus* мали найвищу чутливість до антисептиків ДКМ та хлоргексидину біглюконату: затримку росту спостерігали при $8,5 \pm 2,26$ – $10,4 \pm 3,01$ мкг/мл ДКМ та $12,4 \pm 3,90$ мкг/мл хлоргексидину, а загибель стафілококів відмічали при мінімальних концентраціях $13,9 \pm 3,62$ – $19,1 \pm 3,44$ мкг/мл та $17,3 \pm 4,03$ мкг/мл, відповідно.

Антисептики мірамістин, октенідин та полігексанід поступалися в антистафілококовій активності ДКМ та хлоргексидину, про що свідчили отримані дані щодо МБцК, які становили $38,3 \pm 4,03$ мкг/мл мірамістину, $46,9 \pm 7,27$ мкг/мл октенідину та $161,1 \pm 27,57$ мкг/мл полігексаніду, які перевищували відповідні показники щодо ДКМ та хлоргексидину в 2-11,6 разів ($p < 0,05$). Антисептик класу бігуанідів полігексанід пригнічував ріст золотистого стафілокока при мінімальній концентрації $104,0 \pm 19,75$ мкг/мл та викликав їх загибель в концентрації щонайменше $161,1 \pm 27,57$ мкг/мл, що становило найвищі концентрації в групі.

За отриманими результатами, найменші концентрації, які стримували ріст та викликали загибель *Enterobacter* spp., були встановлені при вивченні біологічної активності антисептиків, які містили ДКМ. Пригнічення росту виділених штамів *Enterobacter* spp. відбувалось при концентрації ДКМ $9,7 \pm 0,98$ мкг/мл в офіційному препараті декасані, в той час як для досягнення відповідної біологічної дії антисептиків мірамістину, хлоргексидину, октенідину та полігексаніду були необхідні концентрації $17,3 \pm 4,03$ мкг/мл, $19,2 \pm 2,44$ мкг/мл, $26,3 \pm 5,80$ мкг/мл та $13,5 \pm 1,10$ мкг/мл, відповідно.

Статистично доведено, що достовірні відмінності інгібуючої дії спостерігали між ДКМ та антисептиками хлоргексидином, октенідином. Визначено, що загибель клінічних ізолятів роду *Enterobacter* відбувалась при практично однакових концентраціях мірамістину, хлоргексидину біглюконату

та полігексаніду: $34,7 \pm 4,72$ мкг/мл, $34,8 \pm 4,64$ мкг/мл та $35,5 \pm 5,61$ мкг/мл, які перевищували відповідний показник ДКМ ($19,3 \pm 1,9$ мкг/мл для декасану) в 1,8 разів ($p < 0,05$). Згідно отриманих результатів, октенідин (представник хімічної групи біспіридинамінів) був визначений як найменш біологічно активний щодо *Enterobacter* spp., бактерицидна дія якого спостерігалась при мінімальній концентрації $46,9 \pm 12,29$ мкг/мл, що достовірно перевищувала відповідні показники для ДКМ в 2-2,6 разів ($p < 0,05$).

За отриманими результатами клінічні штами *K. pneumoniae*, ще одного представника родини ентеробактерій, який виділяли у важкохворих з інфекціями дихальної системи, були менш чутливими до поверхнево-активних антисептиків в порівнянні з іншими видами *Enterobacter* spp.. Мінімальні інгібуючі концентрації хлоргексидину та октенідину істотно не відрізнялись та становили $28,3 \pm 4,37$ мкг/мл та $31,4 \pm 5,41$ мкг/мл, відповідно. ДКМ незначно поступався хлоргексидну та октенідину та пригнічував розмноження клебсієл в концентраціях $39,5 \pm 4,63$ та $41,4 \pm 4,72$ мкг/мл. Бактерицидна дія антисептиків октенідину, хлоргексидину та ДКМ на клінічні ізоляти *K. pneumoniae* визначалась при мінімальних концентраціях сполук $57,3 \pm 9,08$ мкг/мл, $60,3 \pm 8,55$ мкг/мл та $67,7 \pm 5,79$ ($72,7 \pm 8,54$) мкг/мл, відповідно.

Для даного виду ентеробактерій виявлені статистично достовірні відмінності між біологічною активністю полігексаніду та дією октенідину і хлоргексидину: МІК полігексаніду становила $70,4 \pm 13,23$ мкг/мл, а МБЦК, відповідно, $107,3 \pm 16,04$ мкг/мл, що було в 1,8-2,5 рази більше за відповідні показники для зазначених антисептиків ($p < 0,05$). Слід відмітити, що частина клінічних ізолятів клебсієл проявляла стійкість до дії мірамістину: три з 43 виділених штамів (7%) були взагалі не чутливими до максимальних робочих концентрацій мірамістину, а 6 штамів (14%) припиняли розмноження, однак зберігали життєздатність при концентрації мірамістину 50 мкг/мл.

Оскільки, отримані середні дані МІК та МБЦК мірамістину характеризували тільки чутливих до антисептика штамів *K. pneumoniae*, тому вони не були прийняті до уваги при проведенні порівняльного аналізу

активності антисептиків за результатами методу серійних розведень. Для порівняння рівня активності мірамістину з біологічною дією інших антисептиків щодо видів бактерій *K.pneumoniae*, *A.baumannii* та *P.aeruginosa*, частина клінічних штамів яких виявила стійкість до офіціального препарату, нами були використані критерії, які будуть наведені нижче в цьому розділі.

Особливої уваги заслуговують результати вивчення протимікробної активності антисептиків щодо клінічних штамів неферментуючих грамнегативних бактерій з урахуванням широкого поширення стійкості до антибіотиків в цій групі збудників інфекційних ускладнень. Згідно результатів проведеного дослідження антисептик декасан, який містить ДКМ, виявився найбільш ефективним як у пригніченні, так і знищенні клінічних штамів *Acinetobacter baumannii* в порівнянні з розчинами хлоргексидину, октенідину та полігексаніду ($p < 0,05$). МІК декаметоксину становила $20,9 \pm 2,74$ мкг/мл, в той час як пригнічуючі концентрації хлоргексидину ($39,9 \pm 6,23$ мкг/мл), полігексаніду ($50,3 \pm 7,70$ мкг/мл) та октенідину ($55,3 \pm 6,26$ мкг/мл) перевищували відповідний показник для ДКМ в 1,9, 2,4 та 2,6 рази, відповідно.

Подібна тенденція була виявлена щодо мінімальних згубних концентрацій антисептиків: клінічні штами *A. baumannii* гинули при середній мінімальній концентрації $42,3 \pm 5,75$ мкг/мл декаметоксину, в той час як для досягнення відповідного ефекту в присутності хлоргексидину, полігексаніду та октенідину необхідно було досягнути концентрації антисептиків $88,8 \pm 13,82$ мкг/мл, $101,6 \pm 15,96$ мкг/мл та $104,0 \pm 12,40$ мкг/мл, відповідно. Порівняльний аналіз не включав дані щодо мірамістину, так як визначені середні концентрації антисептика ($31,3 \pm 2,36$ мкг/мл та $45,7 \pm 1,62$ мкг/мл) характеризували чутливість сприйнятливих до дії мірамістину клінічних ізолятів. Два штами з 38 виявились стійкими до робочих концентрацій препарату, а 3 із 38 клінічних штамів пригнічували свій ріст, однак не гинули при максимальних робочих концентраціях мірамістину при застосуванні методу серійних розведень для визначення чутливості до препарату.

Найбільшу стійкість до використаних в дослідженні антисептиків продемонстрували клінічні штами *P. aeruginosa*, які стримували своє розмноження при середніх мінімальних концентраціях антисептиків від $52,5 \pm 3,81$ мкг/мл (МІК ДКМ) до $76,0 \pm 10,58$ мкг/мл (МІК полігексаніду). Тридцять дев'ять штамів із 51 (76,5%) пригнічували своє розмноження при мінімальній концентрації мірамістину $39,7 \pm 2,01$ мкг/мл і тільки 21 штам (41,2%) гинув при середній мінімальній концентрації $48,8 \pm 1,19$ мкг/мл. Отримані результати МІК та МБЦК мірамістину, звісно, не характеризують чутливість популяції в цілому, тому були виключені з порівняльного множинного аналізу. Мінімальні бактерицидні концентрації октенідину ($111,5 \pm 9,56$ мкг/мл), хлоргексидину ($127,6 \pm 10,24$ мкг/мл) та полігексаніду ($134,2 \pm 15,14$ мкг/мл) достовірно перевищували МБЦК ДКМ ($81,8 \pm 3,67$ мкг/мл), встановлену при вивченні антипсевдомонадної дії декасану.

Таким чином, на підставі результатів вивчення протимікробної дії антисептиків методом подвійних серійних розведень встановлено, що найвищу біологічну активність препарати ДКМ проявляли щодо клінічних штамів *S. aureus*, *Enterobacter* spp. та *A. baumannii*, менш чутливими виявились *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*. Згідно середніх МБЦК найбільш чутливими до хлоргексидину виявились *S. aureus*, *Enterobacter* spp., а найбільш стійкими – клінічні ізоляти *P. aeruginosa*, в той час як збудники інфекційних респіраторних ускладнень у важкохворих *K. pneumoniae* та *A. baumannii* зайняли проміжну позицію в “лінійці” чутливості до хлоргексидину.

Антисептик октенідин проявляв високу активність щодо золотистого стафілококу та представників родини ентеробактерій, однак був менш активним щодо грамнегативних неферментуючих бактерій. Найбільш чутливими до полігексаніду виявились клінічні штами *Enterobacter* spp., однак досліджені штами інших видів проявляли високий рівень стійкості до даного антисептика.

Клінічна ефективність лікарських форм антисептиків оцінюється за індексом активності антисептика (ІАА), кількісного показника, який

розраховується як кратне концентрації антисептика в препараті (в мкг/мл) до мінімальної інгібуючої концентрації сполуки щодо чутливих мікроорганізмів. Відповідно, чим вища концентрація антисептика в офіцианальній формі і чим нижча його МІК, тим більший лікувальний ефект буде спостерігатись при застосуванні такого препарату.

Як демонструють наведені в таблиці 4. 2 показники ІАА, препарати, які містять високі концентрації антисептиків октенідину та полігексаніду (1000 мкг/мл) істотно відрізняються за показником протимікробної ефективності від офіцианальних форм ДКМ, мірамістину та хлоргексидину, за винятком ІАА хлоргексидину щодо *S. aureus*, який є найвищим серед визначених показників в таблиці.

З урахуванням виявленої в процесі дослідження стійкості до мірамістину у певної частки грамнегативних бактерій та необхідності валідного порівняння ефективності поверхнево-активних антисептиків щодо збудників інфекційних респіраторних ускладнень у важкохворих, нами були обрані наступні критерії оцінки ефективності антисептиків щодо збудників інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих: частка чутливих до антисептика (P , %) клінічних ізолятів певного виду (МІК не перевищує 49,9 мкг/мл) та частка виділених збудників ($P_{\text{ІАА}}$, %), щодо яких визначена клінічна ефективність офіцианального препарату антисептика за показником ІАА, який становить не менше 4 (табл. 4.3).

Встановлені показники дозволяють потенційно оцінити, на яку частку з виділених збудників респіраторних інфекційних ускладнень антисептик буде негативно впливати при локальному застосуванні його офіцианальної форми.

Порівняльна оцінка клінічної ефективності офіційних форм антисептичних препаратів (%)

Антисептик (офіційна форма)		<i>S.aureus</i> (n=16)	<i>Enterobacter</i> spp. (n=11)	<i>K.pneumoniae</i> (n=43)	<i>A.baumannii</i> (n=38)	<i>P.aeruginosa</i> (n=51)
Декаметоксин (Декасан)	P	93,8	100,0	47,7	89,5	40,4
	P _{IAA}	100,0	100,0	81,4	100,0	72,5
Мірамістин (Мірамістин розчин 0,01%)	P	68,8	91,0	53,5	63,2	31,4
	P _{IAA}	68,8	91,0	53,5	63,2	43,1
Хлоргексидин (Хлоргексидин розчин 0,05%)	P	93,8	100,0	81,4	71,1	33,3
	P _{IAA}	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Октенідин (Октенісепт)	P	81,3	81,8	79,1	47,4	54,9
	P _{IAA}	100,0	100,0	100,0	100,0	100
Полігексанід (Пронтосан)	P	21,5	100,0	46,5	57,9	41,2
	P _{IAA}	100,0	100,0	97,7	100,0	98

Згідно отриманих даних, прогнозована клінічна ефективність офіцінальних форм хлоргексидину (0,05% розчин хлоргексидину) та октенідину (октенісепт) щодо збудників респіраторних інфекційних ускладнень буде становити 100 % незалежно від їх таксономічного положення та частки високочутливих до антисептику штамів певного виду, оскільки ІАА препаратів, що містять ці сполуки, становить не менше 4 для всіх виділених клінічних ізолятів. Високої клінічної ефективності слід очікувати при застосуванні пронтосану, антисептику, що містить 0,1% полігексаніду, при лікуванні інфекцій, спричинених золотистим стафілококом, ентеробактером та акінетобактеріями. Незначна частина клінічних ізолятів *K.pneumoniae* (2,3%) та *P.aeruginosa* (2%) мають можливість уникати протимікробного впливу пронтосану, оскільки ІАА для цієї частини виділених штамів менше 4.

На підставі запропонованих критеріїв слід очікувати високої клінічної ефективності декасану щодо інфекцій респіраторної системи, викликаних *S. aureus*, *Enterobacter* spp. *A. baumannii*, оскільки для усіх виділених штамів цих видів індекс активності декасану перевищує пороговий рівень. Однак тільки певна частка збудників, що належать до видів *K.pneumoniae* та *P. aeruginosa*, буде реагувати на терапію декасаном зменшенням мікробного навантаження в локусі інфекції, оскільки P_{IAA} встановлено на рівні 81,4% та 72,5%, відповідно.

Ефективність застосування мірамістину для локального протимікробного впливу на збудники інфекційних ускладнень становить 91% тільки у разі спричинення інфекції ентеробактером, в той час як у випадку етіологічної ролі *S. aureus*, *K.pneumoniae* або *A. baumannii* у розвитку інфекційного процесу лікувальна дія мірамістину очікувано буде спостерігатись у 68,8%, 53,5% або 63,2% випадків, відповідно. Найвища вірогідність відсутності клінічної ефективності мірамістину встановлена у випадку інфекцій, зумовлених неферментуючими грамнегативними паличками виду *P. aeruginosa*: тільки 41,5% виділених штамів пригнічували

своє розмноження при МІК, які перевищували дозу антисептика в препараті в 4 рази, тобто у 58,5 % інфекцій застосування мірамістину буде неефективним.

Визначення частки високочутливих до антисептиків клінічних штамів певних видів дозволяє провести аналіз протимікробної активності мірамістину порівняно до інших антисептичних препаратів щодо видів *K.pneumoniae*, *A. baumannii* та *P. aeruginosa*. Встановлено, що 53,5% виділених штамів *K.pneumoniae* мали високу чутливість до мірамістину (МІК не перевищував 49,9 мкг/мл), в той час як відповідні показники для декасану та полігексаніду становили 47,7% та 46,5%.

Мірамістин, декасан та пронтосан поступались хлоргексидину та октенісепту, до яких високу чутливість мали 81,4% та 79,1% штамів *K.pneumoniae*, відповідно. Високу протимікробну активність мірамістин демонстрував щодо 63,2% виділених штамів *A. baumannii*, що перевищувало відповідні показники для октенідину (47,4%) та полігексаніду (57,9%), однак це було менше частки високочутливих ізолятів до декаметоксину (89,5%) та хлоргексидину (71,1%). Отримані результати дозволили встановити, що найменший відсоток високочутливих до мірамістину штамів спостерігали при вивченні чутливості виділених збудників виду *P. aeruginosa*, - 31,4%. За цим критерієм мірамістин практично не поступався у антипсевдомонадній активності хлоргексидину (33,3%), в той час як частка високочутливих до декаметоксину, полігексаніду та октенідину штамів синьогнійної палички становила 40,4%, 41,2% та 54,7%, відповідно.

Таким чином, порівняльний аналіз активності антисептиків за часткою високочутливих ізолятів дозволяє зробити висновок, що мірамістин значно поступався у своїй активності хлоргексидину щодо *K.pneumoniae* та *A. baumannii*, октенідину - щодо *K.pneumoniae* та *P. aeruginosa*, ДКМ – щодо *A. baumannii*. Офіційні антисептичні препарати декасан та мірамістин (0,01% розчин) дозволені для інгаляційного застосування при інфекціях респіраторної системи, тому за комплексною оцінкою на підставі визначення ефективних МІК та МБЦК ДКМ та мірамістину, індексу активності

антисептиків, частки виділених штамів, які мали високу чутливість до дії антисептиків, та критерію прогнозованої ефективності локальної терапії препаратом нами встановлені очевидні переваги антисептичного препарату декасан щодо основних збудників інфекційних ускладнень дихальної системи у важкохворих.

4.2. Характеристика чутливості полірезистентних збудників респіраторних ускладнень у важкохворих до антибіотиків в присутності декасану

В процесі дослідження чутливості виділених збудників респіраторних інфекцій у важкохворих було встановлено, що значна частина клінічних штамів характеризуються резистентністю до антибіотиків, які рекомендуються міжнародними та національними протоколами для лікування респіраторних інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги. Отже, існує висока вірогідність неефективності антибіотикотерапії мікробних ускладнень, які були спричинені даними ізолятами. Відомо, що вітчизняний антисептик ДКМ, який входить до складу дозволеного для інгаляційного застосування препарату декасан, сприяє підвищенню чутливості бактерій до антибіотиків [82, 84-86], тому було поставлено завдання вивчити комбінований вплив антисептика декасану та антибіотиків на виділені панрезистентні та мультирезистентні клінічні штами.

Вивчення впливу декасану на протимікробну дію антибіотиків проводили на панрезистентних штаммах *P. aeruginosa* (n=28), а також на штаммах *A.baumannii* (n=10), *K. pneumoniae* (n=10) та *S. aureus* (n=10) певних резистотипів. В дослідження були включені панрезистентні (n=3) та резистентні до всіх антибіотиків, крім тетрацикліну (n=7), штами *A.baumannii*; панрезистентні (n=4) та резистентні до β -лактамів (n=6) штами *K. pneumoniae*; а також по 5 штамів *S. aureus* двох резистотипів: резистентних до β -лактамів, аміноглікозидів та нечутливих до фторхінолонів.

Результати визначення мінімальних інгібуючих концентрацій антибіотиків (МІК) щодо клінічних штамів неферментуючих грам-негативних паличок наведені в таблиці 4.4.. Як свідчать отримані дані, результати кількісного методу визначення чутливості корелюють з даними диско-дифузійного методу. Так, розмноження панрезистентних штамів *P. aeruginosa* пригнічувалось при концентраціях антибіотиків, які значно перевищували мінімальний показник МІК для визначення резистентних штамів згідно рекомендацій EUCAST (2022): 8 мкг/мл для меропенему, цефтазидиму, цефепіму, 0,5 мкг/мл та 2 мкг/мл для ципрофлоксацину та левофлоксацину, відповідно, та 16 мкг/мл для амікацину.

В присутності суббактеріостатичних концентрацій декасану, які визначались згідно чутливості кожного штаму до декаметоксину та становили 30% МІК декаметоксину, чутливість до антибіотиків достовірно зростала в середньому в 5,4-6,9 разів до взятих для дослідження бета-лактамів, в 4,6 - 5,2 разів - до фторхінолонів та в 6,3 рази до амікацину ($p < 0,01$). Однак, отримані нами результати МІК в присутності мінімальної кількості декасану, не дозволяють стверджувати про відновлення чутливості до антибіотиків, оскільки залишаються вищими за пороговий рівень визначення резистентності.

Панрезистентні та резистентні до всіх антибіотиків, крім тетрацикліну, штами *A.baumannii* зберігали життєздатність при концентраціях фторхінолонів, які перевищували мінімальний поріг для визначення резистентності (1 мкг/мл) в 85,6 та 112,6 разів для левофлоксацину та ципрофлоксацину, відповідно, однак в присутності декасану МІК антибіотиків достовірно зменшувались в 8,2 та 7,1 разів, що було найвищим показником зростання чутливості в групі ($p < 0,05$).

Характеристика чутливості мультирезистентних неферментуючих грамнегативних збудників мікробних ускладнень до антибіотиків в присутності суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину

Антибіотик	<i>P. aeruginosa</i> (n=28)			<i>A. baumannii</i> (n=10)		
	МІК препарату	МІК*	Кратність зменшення МІК (в N разів)	МІК препарату	МІК*	Кратність зменшення МІК (в N разів)
	X±S _x , мкг/мл		X±S _x	X±S _x , мкг/мл		X±S _x
Цефтазидим	115,7±22,93	25,4±6,90 ²	5,9±0,78	193,2±63,01	25,2±6,67 ¹	6,6±1,11
Цефалперазон/сульбактам	54,4±12,51	9,8±1,68 ²	5,4±0,61	88,1±46,25	14,0±5,56 ¹	5,3±0,67
Цефепім	87,1±19,28	16,4±4,37 ²	6,9±1,2	130,7±45,30	24,5±7,51 ¹	5,3±0,68
Меропенем	60,1±11,7	12,1±2,81 ²	7,0±0,96	71,0±13,39	14,6±3,46 ²	6,4±1,17
Ципрофлоксацин	33,3±5,9	11,9±2,38 ²	5,2±1,47	112,6±33,25	17,1±5,52 ¹	7,1±1,13
Левовфлоксацин	25,7±5,15	8,0±1,16 ²	4,6±1,11	85,6±33,56	9,7±3,65 ¹	8,2±1,34
Амікацин	63,6±9,37	12,8±2,07 ²	6,3±0,88	160,5±45,78	22,7±5,10 ¹	6,4±1,17

Примітка: МІК* - МІК препарату в присутності суббактеріостатичних концентрацій декасану; ^{1,2} - статистично достовірна відмінність даних в порівнянні з відповідним показником МІК (¹ - p<0,05; ²- p<0,01)

Мінімальні дози декасану сприяли зростанню чутливості клінічних штамів ацінетобактерій до бета-лактамів, про що свідчило зменшення МІК цефтазидиму, цефалперазону/сульбактаму, цефепіму та меропенему в середньому в 5,3-6,6 разів. Чутливість до амікацину підвищувалась в середньому в 6,4 рази, однак слід зазначити, що згідно встановлених МІК антибіотиків в присутності декасану у випадку дослідження клінічних штамів *A. baumannii* нами також спостерігалось лише підвищення чутливості до антипсевдомонадних антибіотиків, концентрації яких перевищували порогові значення для визначення резистентних штамів.

Вивчення чутливості до антибіотиків клінічних штамів *S. aureus* та *K. pneumoniae* в присутності декасану дозволило також виявити синергічну протимікробну дію декаметоксину та антибіотиків різних груп, до яких збудники мікробних ускладнень вище зазначених видів демонстрували стійкість, про що свідчать результати наведені в таблиці 4.5.

Встановлено, що чутливість стійких до бета-лактамів, аміноглікозидів та фторхінолонів клінічних штамів золотистого стафілококу істотно підвищувалась в присутності суббактеріостатичних концентрацій декасану, що доводять отримані результати МІК препаратів, які в залежності від класу антибіотика були достовірно меншими в 11,2 – 57,7 рази за відповідні показники чутливості, визначені в середовищі без декасану ($p < 0,001$). Найбільш істотне підвищення чутливості *S. aureus* спостерігалось до антибіотиків амікацину та цефалперазон/сульбактаму, мінімальні інгібуючі концентрації яких зменшувались в 57,7 разів, а також до фторхінолону левофлоксацину, до якого чутливість зростала в середньому в 54,5 разів. Слід зазначити, що чутливість до меропенему та амоксіклаву у резистентних стафілококів зростала в 20 та 22,4 рази, а МІК цих антибіотиків в присутності суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину становили $2,5 \pm 0,3$ мкг/мл та $2,2 \pm 0,32$ мкг/мл, відповідно, що свідчило про відновлення фенотипової чутливості до зазначених β -лактамів.

Характеристика чутливості полірезистентних штамів *S. aureus* та *K. pneumoniae* до антибіотиків в присутності суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину

Антибіотик	<i>S. aureus</i> (n=10)			<i>K. pneumoniae</i> (n=10)		
	МІК препарату	МІК*	Кратність зменшення МІК (в N разів)	МІК препарату	МІК*	Кратність зменшення МІК (в N разів)
	X±S _x , мкг/мл		X±S _x	X±S _x , мкг/мл		X±S _x
Ампіцилін/сульбактам	50,0±5,10	5,3±0,87 ²	12,8±2,65	23,4±5,21	10,1±1,56 ¹	2,2±0,2
Амоксицилін/клавуланат	43,8±5,10	2,2±0,32 ²	22,4±2,61	63,3±14,94	25,4±5,50 ¹	2,4±0,27
Цефтріаксон	262,5±29,2	5,1±0,60 ²	57,7±9,31	92,2±23,23	27,3±6,62 ¹	3,4±0,6
Цефоперазон/сульбактам	50,0±5,10	5,07±0,78 ²	11,2±1,31	29,7±10,98	8,2±2,68	4,0±0,73
Цефепім	-	-	-	84,4±23,20	21,9±5,18 ¹	3,8±0,76
Меропенем	46,9±5,21	2,5±0,30 ²	20,0±2,74	95,3±28,57	32,0±11,62	4,0±1,37
Левофлоксацин	175,0±20,41	3,5±0,57 ²	54,5±4,90	89,8±23,68	24,4±7,13 ¹	4,6±0,79
Амікацин	350,0±40,82	6,6±1,17 ²	57,7±4,27	148,4±35,11	51,2±14,27 ¹	3,4±0,60

Примітка: МІК* - МІК препарату в присутності суббактеріостатичних концентрацій декасану; ^{1,2} - статистично достовірна відмінність даних в порівнянні з відповідним показником МІК (¹ - p<0,05; ²- p<0,001)

Чутливість до ампицилін/сульбактаму та цефеперазон/сульбактаму в присутності декасану зростала в 12,8 та 11,2 рази, відповідно, а мінімальні інгібуючі концентрації становили $5,3 \pm 0,87$ мкг/мл та $5,1 \pm 0,60$ мкг/мл, що свідчило про відновлення чутливості при підвищеній експозиції антибіотиків. Отже, антисептик декаметоксин сприяв не тільки підвищенню чутливості до бета-лактамів у стійких штамів *S. aureus*, але й зумовлював відновлення їх чутливості до захищених пеніцилінів, цефалоспоринів та меропенему.

Отримані результати вивчення чутливості до антибіотиків у резистентних штамів *K. pneumoniae* наочно демонструють, що дія антибіотиків посилювалась в середовищі з суббактеріостатичними концентраціями декасану. Найменш істотне підвищення чутливості (в 2,2-2,4 рази) спостерігалось щодо ампицилін/сульбактаму та амоксицилін/клавуланату. В присутності декасану у досліджених штамів клебсієл чутливість до цефтріаксону та амікацину зростала в 3,4 рази, до цефепіму - в 3,8 разів, а до цефеперазону/сульбактаму та меропенему - в 4 рази. Найбільш істотне в групі зростання чутливості спостерігалось до левофлоксацину, про що свідчить зменшення МІК антибіотика в присутності декасану в 4,6 разів. Слід зазначити, що незважаючи на зменшення мінімальних інгібуючих концентрацій антибіотиків в присутності антисептика декасану, отримані дані не дозволяють стверджувати про відновлення чутливості.

Таким чином, нами доведено, що чутливість резистентних до антибіотиків збудників респіраторних інфекцій у важкохворих достовірно підвищується при визначенні дії антибіотика в поживних середовищах, які містили суббактеріостатичні концентрації декасану, що доводить синергічний вплив антисептика декаметоксину на протимікробну дію антибіотиків різних хімічних класів. Встановлено, що клінічні штами золотистого стафілококу відновлювали фенотипову чутливість до амоксициліну/клавуланату, меропенему, змінювали категорію із стійких до антибіотика до чутливих при підвищеній експозиції у випадку застосування захищених пеніцилінів ампицилін/сульбактаму,

цефоперазон/сульбактаму та цефтріаксону. ДКМ в суббактеріостатичних дозах достовірно підвищував чутливість *P. aeruginosa* та *A. baumannii* до основних антипсевдомонадних антибіотиків в 4,6 – 7,0 разів та 5,3-8,2 разів, відповідно. Чутливість до антибіотиків клінічних штамів *K. pneumoniae* підвищувалась в 2,2 – 4,6 рази в середовищах із суббактеріостатичними концентраціями ДКМ, проте з найменшою серед досліджених мікроорганізмів кратністю зменшення показників дієвих концентрацій препаратів. Отримані нами результати дозволяють прогнозувати підвищення ефективності антибіотикотерапії бактеріальних інфекцій респіраторної системи, пов'язаних з наданням медичної допомоги, при локальному застосуванні антисептичного препарату ДКМ.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях: [113, 114, 115, 117, 121, 122, 123, 124, 125].

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ АНТИСЕПТИКА ДЕКАМЕТОКСИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЯХ РЕСПІРАТОРНИХ БАКТЕРІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

З урахуванням відомих даних наукової літератури про доведену клінічну ефективність застосування антисептичного лікарського засобу українського виробництва на основі ДКМ в лікуванні інфекцій дихальних шляхів у пацієнтів з бронхіальною астмою, ХОЗЛ, а також на основі даних власних мікробіологічних досліджень було вирішено вивчити ефективність інгаляційного застосування ДКМ в експерименті, як потенційну альтернативну антимікробну терапію при респіраторних бактеріальних інфекціях у лабораторних мишей, спричинених проблемними полірезистентними нозокоміальними збудниками.

Дослідження ефективності інгаляційного використання 0,02 % розчину ДКМ провели в умовах експерименту за участю лабораторних мишей лінії BALB/c з респіраторними інфекціями, яких попередньо інфікували культурами клінічних штамів умовно-патогенних бактерій *S. aureus* (DXA-90) з наявністю генетично детермінованої здатності до синтезу пеніцилін-зв'язуючого білка 2a (*mecA*+) та *A. baumannii* OXA 72 (DXR-30) з генетично-детермінованою множинною антибіотикорезистентністю [126].

Дослідження ефективності інгаляційного застосування ДКМ передбачало також мікробіологічне та гістологічне вивчення зразків легеневої тканини мишей, а також зразків печінки на предмет токсичного ураження дослідних тварин. Експеримент проведено згідно методики, описаної у матеріалах і методах.

5.1. Експериментально-мікробіологічне дослідження ефективності інгаляційного застосування декаметоксину при бактерійній респіраторній інфекції

Одержані 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. Встановлено, що інгаляційне введення антисептика ДКМ сприяло зниженню летальності при змодельованій у тварин ацинетобактерній і стафілококовій інфекції (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Загальні (остаточні) показники ефективності використання декаметоксину при експериментальній стафілококовій інфекції у мишей

Ознаки		Група тварин, інфікованих <i>S. aureus</i> (n=80)	
		Тварини, які не отримували декаметоксин (n=40)	Тварини, які отримували декаметоксин (n=40)
Летальність		57,5 (n=23)	27,5 (n=11)
Прояв хвороби	Зниження ваги	82,5 (n=33)	52,5 (n=21)
	Зниження активності	95 (n=38)	65 (n=26)
	Відсутність апетиту	75 (n=30)	45 (n=18)
	Скуйовдженість шерсті	70 (n=28)	50 (n=20)
	Діарея	12,5 (n=5)	5 (n=1)

Примітка. Цифрами у таблиці позначено середню частоту виявлення ознаки, %.

Використання ДКМ для лікування модельованої стафілококової інфекції дозволило зменшити летальність тварин більш як вдвічі (з 57 до 27 %). Натомість при моделюванні ацинетобактерної інфекції ці показники становили 42 % та 25 % відповідно (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Загальні (остаточні) показники ефективності використання декаметоксину при експериментальній ацинетобактерній інфекції у мишей

Ознаки		Група тварин, інфікованих <i>A.baumannii</i> (n=80)	
		Тварини, які не отримували декаметоксин n=40	Тварини, які отримували декаметоксин n=40
Летальність		42,5 % (n=17)	25,0% (n=10)
Прояв хвороби	Зниження ваги	85 (n=34)	60 (n=24)
	Зниження активності	82,5 (n=33)	52,5 (n=21)
	Відсутність апетиту	80 (n=32)	47,5 (n=19)
	Скуйовдженість шерсті	77,5 (n=31)	55 (n=22)
	Діарея	15 (n=6)	5 (n=2)

Примітка. Цифрами у таблиці позначено середню частоту виявлення ознаки, %.

Важливо зауважити, що при використанні антисептика при стафілококовій інфекції найбільша кількість тварин гинула на 7-9 добу, разом з тим – у дослідній групі, яка не отримувала ДКМ, найбільшу кількість загиблих тварин реєстрували на 3-6 добу (табл. 5.3).

**Летальність тварин після інфікування *A. baumannii* та *S. aureus* при
21 денному спостереженні**

Доба спостереження	Летальність тварин, %				
	Інфіковані <i>A. baumannii</i>		Інфіковані <i>S. aureus</i>		Контрольна група n=10
	дослідна група №1 n=40	дослідна група №2 n=40	дослідна група №1 n=40	дослідна група №2 n=40	
1	2	3	4	5	6
1	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0
2	0 % n=0	0 % n=0	2,5% n=1	0 % n=0	0 % n=0
3	5% n=2	2,5 % n=1	12,5% n=5	0 % n=0	0 % n=0
4	10% n=4	0 % n=0	17,5% n=7	2,5% n=1	0 % n=0
5	17,5% n=7	2,5% n=1	15% n=6	2,5% n=1	0 % n=0
6	5% n=2	15% n=6	10% n=4	2,5% n=1	0 % n=0
7	0 % n=0	5% n=2	2,5 n=1	7,5% n=3	0 % n=0
8	0 % n=0	0 % n=0	0% n=0	7,5 % n=3	0 % n=0
9	5% n=2	0 % n=0	n=0	5% n=2	0 % n=0
10	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0
11	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0
12	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0

Доба спостереження	Летальність тварин, %				
	Інфіковані <i>A. baumannii</i>		Інфіковані <i>S. aureus</i>		Контрольна група n=10
	дослідна група №1 n=40	дослідна група №2 n=40	дослідна група №1 n=40	дослідна група №2 n=40	
13	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0
14	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0
15	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0
16	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0
17	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0
18	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0
19	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0
20	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0
21	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0	0 % n=0
Всього	42,5% n=17	25% n=10	57,5% n=23	27,5% n=11	0 % n=0

Примітка. Дослідна група №1 – інфіковані тварини; дослідна група №2 – інфіковані тварини, які отримували антисептик декаметоксин; контрольна група – інтактні тварини.

Подібну закономірність відмічали і в групі тварин зі змодельованою ацинетобактерною інфекцією. В цьому випадку найвищі показники летальності серед мишей дослідної групи тварин, яка отримувала ДКМ, спостерігали на 6-7

добу, проте в дослідній групі інфікованих ацинетобактером тварин, які не отримували ДКМ, цей термін був коротшим на 2-3 доби, найвищу летальність в даному випадку спостерігали на 4-5 добу.

В процесі досліджень встановлено, що моделювання ацинетобактерної та стафілококової респіраторних інфекцій супроводжувалось зниженням ваги тварин (рис. 5.1-5.3).

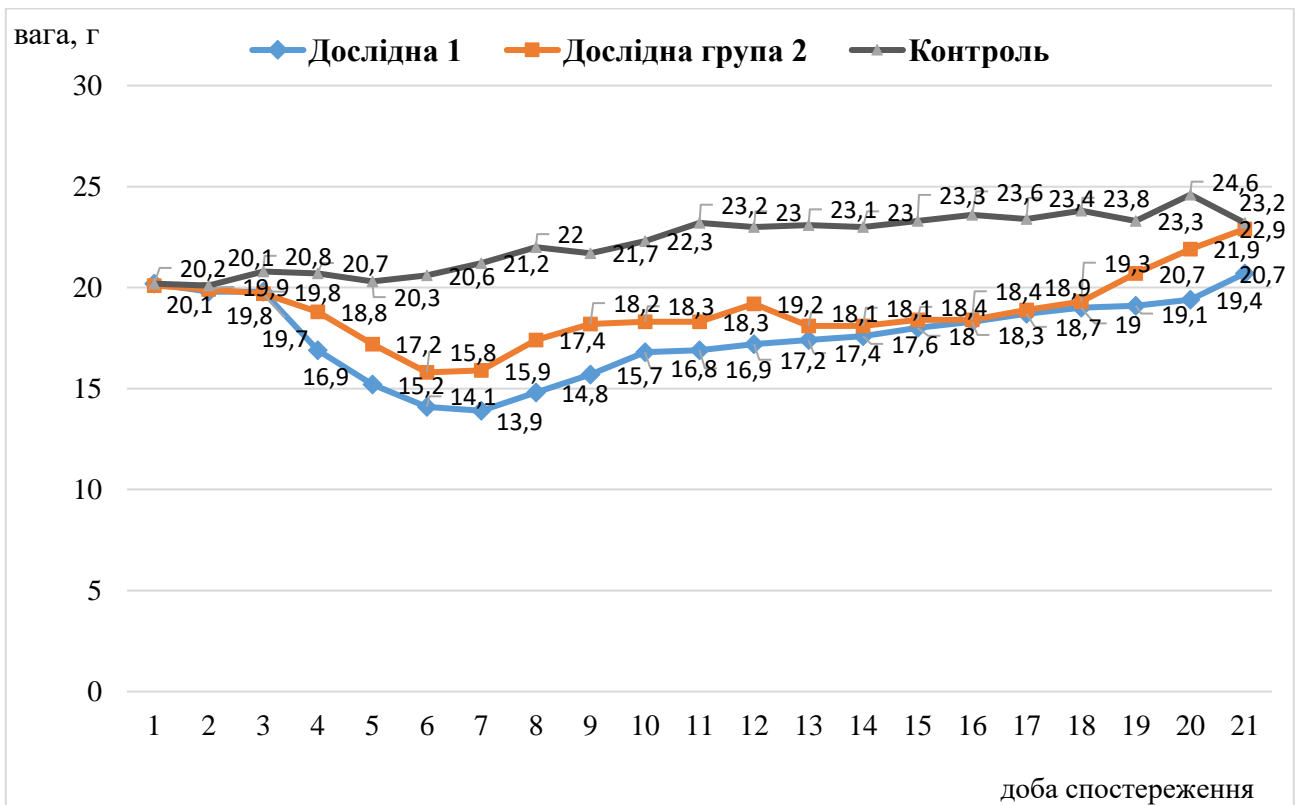


Рис. 5.1. Динаміка зміни ваги в групах тварин, інфікованих *A. baumannii* (дослідна група 1 – тварини, інтраназально інфіковані *A. baumannii*; дослідна група 2 – тварини, інтраназально інфіковані *A. baumannii*, які отримували інгалаційно антисептик декаметоксин; дослідна група 3 -контрольна, інтактні тварини).

Так, при моделюванні у мишей інфекції, спричиненої *A. baumannii* найнижчі середні показники ваги в цій групі тварин спостерігали на 7 добу, і вони становили 14,1 г (в інтактній групі 20,6 г) (рис. 5.1). У деяких тварин інфекція

супроводжувалась різким зниженням ваги аж до 12,8 г (рис. 5.2, А). Водночас, у групах тварин, які отримували декаметоксин, показники втрати ваги були не такі виражені: на 7 добу після інфікування середні показники ваги даної групи тварин становили 15,8 г, а найменший показник ваги склав 15,5 г (рис. 5.2, Б).

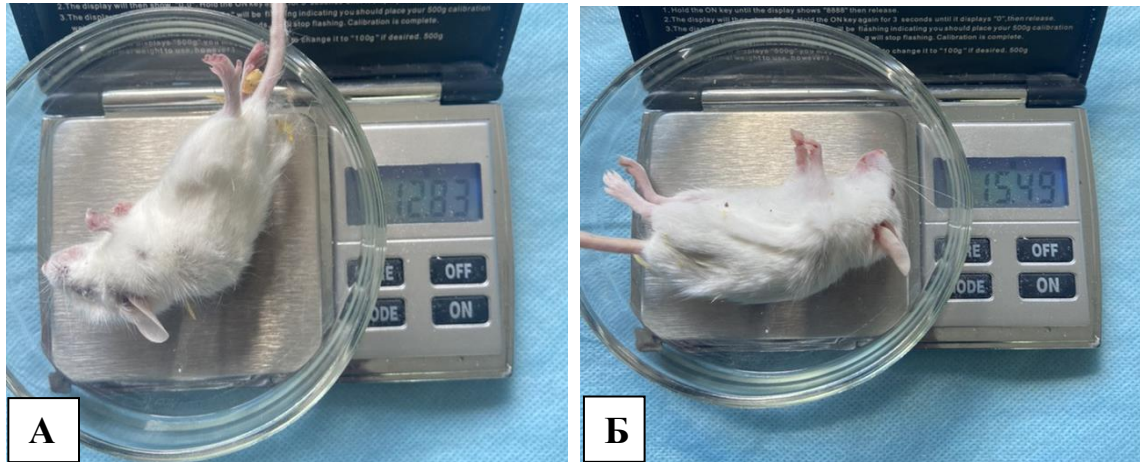


Рис. 5.2. Вага тварин: А – інфікованих *A. baumannii*, Б – інфікованих *A. baumannii* після лікування декаметоксином.

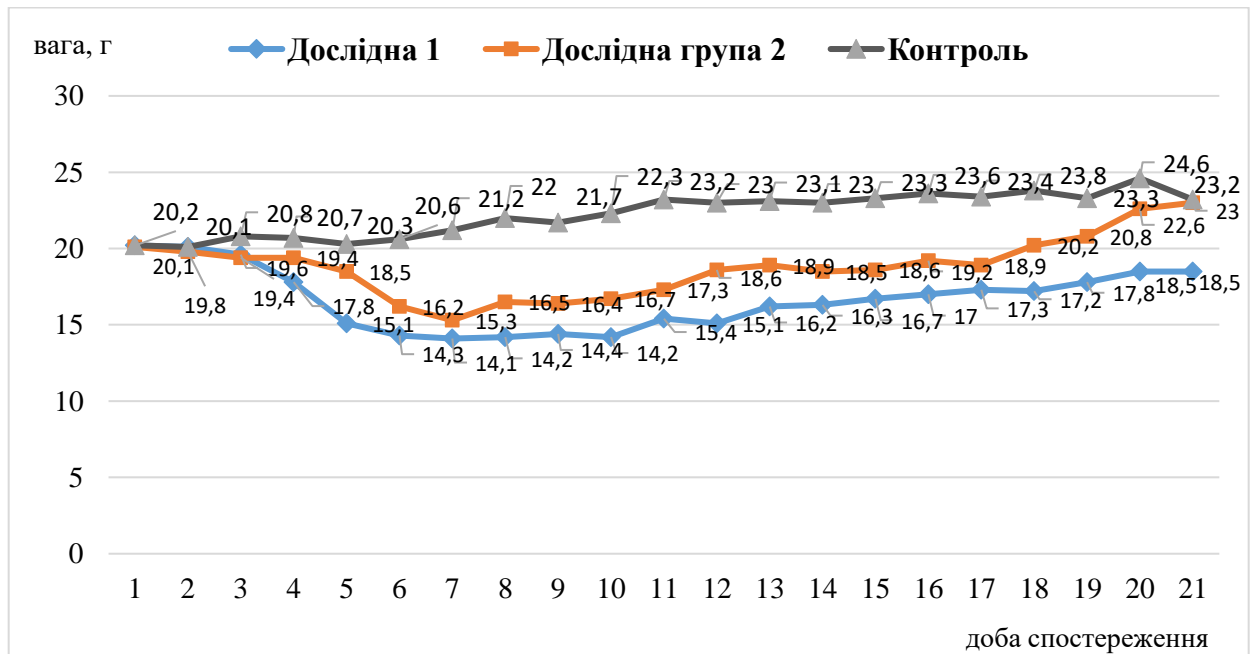


Рис. 5.3. Динаміка зміни ваги в групах тварин, інфікованих *S. aureus* (дослідна група 1 – тварини, інтраназально інфіковані *S. aureus*; дослідна група 2

– тварини, інтраназально інфіковані *S. aureus*, які отримували інгалаційно антисептик декаметоксин; дослідна група 3 -контрольна, інтактні тварини.

Близькими до попередніх є результати досліджень динаміки втрати ваги у дослідних групах тварин, інфікованих *S. aureus*. В даному випадку слід відмітити, що моделювання стафілококової інфекції у тварин теж супроводжується зниженням їх ваги, при цьому найбільш вражені показники зниження ваги в цій групі тварин відмічали на 8 добу від початку моделювання. В цей період середній показник ваги тварин в дослідній групі становив 14,1 гр. (в інтактній групі – 21,2 г). Водночас, в дослідній групі тварин, які отримували ДКМ, показники зниження ваги були не такі виражені: середня вага становила 15,3 г. (рис. 5.3).

Для визначення антимікробної ефективності інгалаційного використання антисептика на основі ДКМ в лікуванні респіраторних бактерійних інфекцій, спричинених полірезистентними клінічними штамми нозокоміальних збудників було досліджено в експерименті рівень мікробного навантаження у внутрішніх органах тварин. Після інфікування лабораторних мишей культурами *S. aureus* та *A. baumannii* на 5 добу визначали рівень бактеріального навантаження внутрішніх органів (легень та печінки) тварин, яких виводили з досліду по 4 особини в кожній групі.

Видалені в асептичних умовах зразки легень та печінки поміщали в попередньо зважені пробірки з вмістом по 4 мл стерильного фізіологічного розчину, які згодом гомогенізували та десятикратно розводили подрібнені зразки. Висівали десятикратні розведення гомогенатів на поживні середовища (ЖСА або МПА залежно від мікроорганізму, яким моделювали інфекційний процес серед тварин) та інкубували впродовж 12 год при 37°C. В результаті дослідження встановлено, що через п'ять діб від інфікування мишей зі зразків легень виділяли як *A. baumannii*, так і *S. aureus*. Встановлено, що титри збудників

у зразках від тварин, які інгаляційно отримували ДКМ були значно нижчими (табл. 5.4; рис. 5.4).

Таблиця 5.4

Вплив антисептика декаметоксину на рівень бактеріального навантаження в легенях

Доба	Рівень бактеріального навантаження (КУО/г)			
	Інфіковані <i>A. baumannii</i>		Інфіковані <i>S. aureus</i>	
	дослідна група №1 n=4	дослідна група №2 n=4	дослідна група №1 n=4	дослідна група №2 n=4
5	$1,8 \pm 0,4 \times 10^4$	$2,4 \pm 0,2 \times 10^2$	$2,0 \pm 0,4 \times 10^4$	$1,0 \pm 0,2 \times 10^2$
Серед загиблих тварин	$1,0 \pm 0,1 \times 10^5$	$1,0 \pm 0,1 \times 10^4$	$1,0 \pm 0,2 \times 10^5$	$1,0 \pm 0,2 \times 10^5$

Примітка. Дослідна група №1 – інфіковані тварини; дослідна група №2 – інфіковані тварини, які отримували антисептик ДКМ.

Варто відзначити, що не зважаючи на те, що вочевидь моделювання як ацинетобактерної, так і стафілококової інфекції потенційно могло супроводжуватись змінами з боку печінки, у дослідженні виділити жодного з збудників зі зразків даного органу виділити не вдалось ні на 2, ні на 5 добу після інфікування.

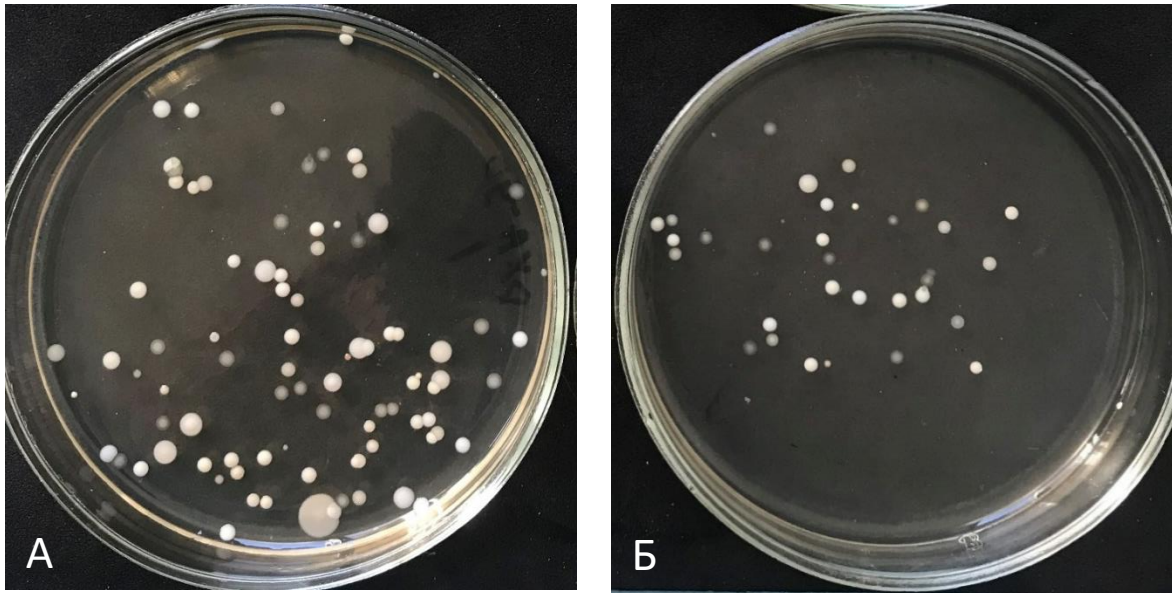


Рис. 5.4. Ріст *S. aureus*, виділеного з легень тварин на 5 добу після інфікування. А) дослідна група інфікованих тварин, що загинули (група порівняння); Б) дослідна група інфікованих тварин, які отримували ДКМ.

Таким чином, при інгаляційному застосуванні антисептика ДКМ у лабораторних тварин з модельованою ацинетобактерною та стафілоковою інфекцією органів дихання достовірно знижуються показники летальності. При інгаляційному введенні ДКМ летальність тварин у випадку ацинетобактерної та стафілокової інфекцій зменшилась на 17 та 30 %, відповідно, крім того спостерігали достовірне зниження показників відсутності апетиту, діареї, втрати ваги, зниження активності, скуйовдження шерсті тварин в порівнянні з групами, які не отримували ДКМ інгаляційно для лікування експериментальної інфекції. Встановлені зміни, супроводжувалися закономірним зниженням рівня мікробного навантаження в легенях за умов інгаляційного введення ДКМ.

5.2. Гістологічне дослідження ефективності інгаляційного застосування антисептика декаметоксину на експериментальних моделях респіраторних бактеріальних інфекцій

Водночас із визначенням мікробного навантаження *S. aureus* та *A. baumannii* у лабораторних мишей, інфікованих даними збудниками (1 і 2 групи порівняння), в групах інфікованих тварин, у яких застосовували тривале інгаляційне введення 0,02 % ДКМ (3, 4 групи спостереження), а також у контрольній групі (інтактні тварини) було проведене гістологічне дослідження легень, після виведення піддослідних з експерименту. Результати експериментального дослідження дозволили встановити типову гістологічну структуру тканини легень мишей контрольної групи (інтактні тварини) впродовж всього дослідження. При цьому, відзначали помірно виражене повнокров'я судин строми та міжальвеолярних перетинок та невиражену перібронхіальну лімфоїдну тканину.

У дослідних тварин, попередньо інфікованих культурою золотистого стафілокока, після виведення з експерименту водночас із мікробіологічним підтвердженням інфікування даним збудником було встановлено зміни гістологічної структури легень. Так, за результатами гістологічного дослідження зразків легень на 5 добу встановлено, що альвеоли, переважно в задньо-нижніх відділах легень, знаходились в стані субателектазу. В просвітах альвеол визначали вогнища з ексудатом, який був представлений еозинофільною рідиною з наявністю переважно сегментоядерних нейтрофільних лейкоцитів (СЯНЛ), плазматичних клітин та гістіоцитів (пневмоцитів II-го порядку). Мікроскопічно спостерігали ділянки з ознаками лейкоцитарної інфільтрації, яка поширювалась на міжальвеолярні перетинки. В малих бронхах і термінальних бронхіолах на поперечному перерізі візуалізували ознаки спазмування: значне звуження їх просвіту, надлишково виражену складчасту структуру (гофрованість внутрішнього контуру слизової оболонки). В просвіті частини бронхіол

визначали мало чисельні злушені епітеліоцити, слиз в невеликій кількості з поодинокими сегменто-ядерними нейтрофілами. В субплевральних відділах відмічали ділянки з ознаками емфізематозного розширення альвеол (рис. 5.5).

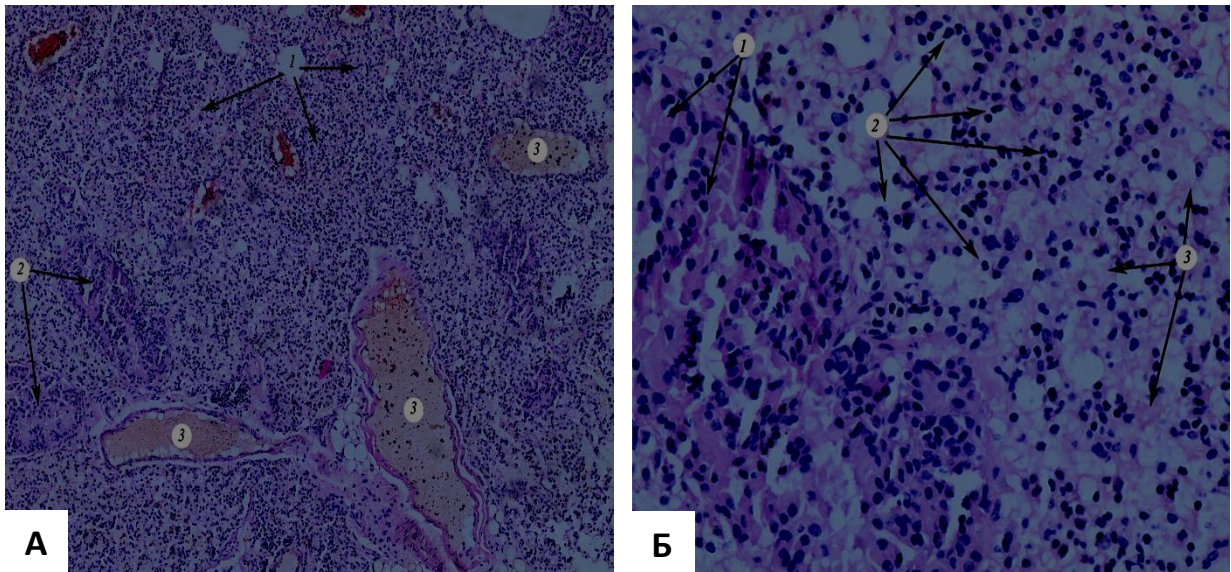


Рис. 5.5. Ділянка легень миші, 5 доба після інфікування *S. aureus*: А) субателектаз альвеол (1), термінальні бронхіоли з ознаками спазму (2), повнокровні вени строми (3). $\times 100$. Б) термінальна бронхіола с ознаками спазму (1), сегментоядерні нейтрофільні лейкоцити (2) і еозинофільний ексудат (3) в просвіті альвеол. $\times 400$. Забарвлення гематоксилін – гематоксилін-еозин (ГЕ).

У тварин інфікованих культурою *A. baumannii* встановлено подібні гістологічні зміни в тканині легень, які свідчили про виражені ознаки інфекційного процесу. Так, в гістопрепаратах паренхіми легень на 5 добу від інфікування виявлено осередкові субтелектази та ателектази, ділянки емфіземи, помірну, нерівномірне повнокров'я венозних судин строми. Як і в тварин попередньої групи, зареєстровано помірно повнокровні венозні судини, слабо виражену бронх-асоційовану лімфоїдну тканину, яка, крім лімфоїдних елементів, містила нейтрофільні лейкоцити, нечисленні плазматичні клітини і макрофаги. У нерівномірно звуженому просвіті дрібних бронхів та бронхіол визначали клітини десквамованого бронхіального епітелію та еозинофільний слиз у невеликій

кількості, сліди безструктурних слабо еозинофільних мас, а слизова оболонка їх мала підвищену складчастість.

Міжальвеолярні перетинки були нерівномірно інфільтровані лімфогістіоцитарними елементами, плазматичними клітинами, поодинокими нейтрофілами. При цьому найбільш виражену інфільтрацію спостерігали периваскулярно (рис. 5.6).

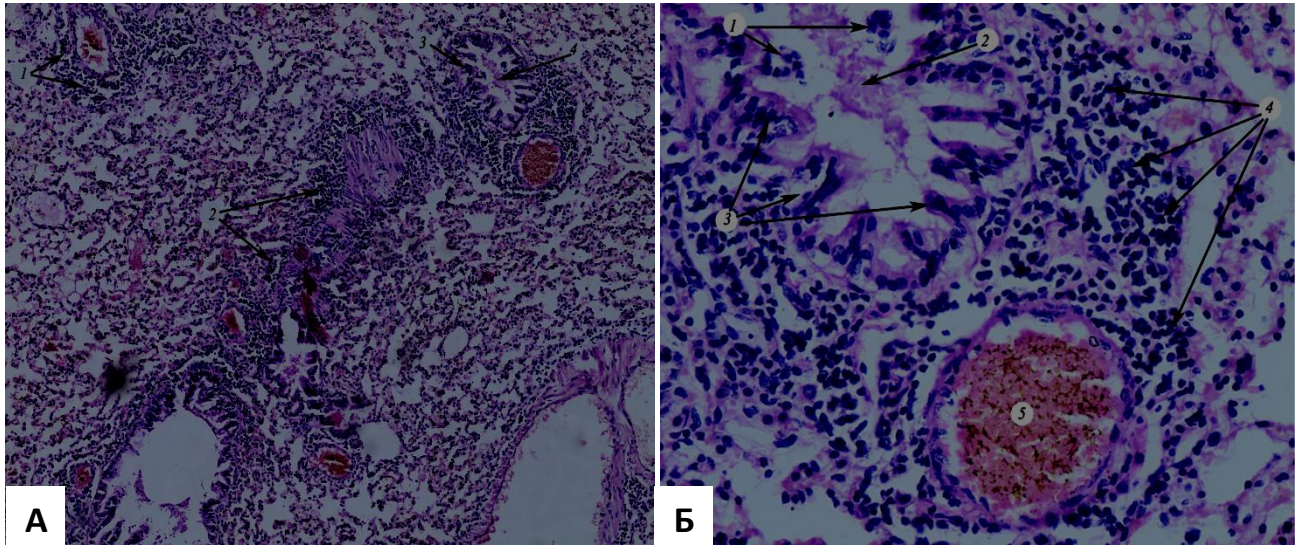


Рис. 5.6. Ділянка легені, 5 доба після інфікування *A. baumannii*:
 А) периваскулярна (1) поліморфноклітинна запальна інфільтрація, бронх-асоційована лімфоїдна тканина (2), гофрований внутрішній контур слизової оболонки (3), еозинофільний слиз (4) у просвіті малих бронхів. 2×100 ;
 Б) десквамовані клітини бронхіального епітелію (1), еозинофільний слиз (2) у просвіті малого бронху, підвищена складчастість його слизової оболонки (3), бронх-асоційована лімфоїдна тканина з наявністю нейтрофільних лейкоцитів (5) стромі. 2-а експериментальна група $\times 400$. Зabarвлення – GE.

За результатами гістологічного дослідження легень виведених на п'яту добу з експерименту тварин третьої експериментальної групи, яким після інфікування культурою *S. aureus* проводили інгаляційне введення 0,02 % ДКМ, встановлено ознаки осередкових субателектазів та емфізематозних ділянок. В гістологічних препаратах визначали ознаки помірного кровонаповнення судин

строми та міжальвеолярних перетинок. Встановлено, що лімфоїдна бронхоасоційована тканина була виражена слабо. Водночас, крім лімфоїдних елементів в ній відзначали поодинокі нейтрофільні лейкоцити, плазматичні клітини і макрофаги. Встановлено широкий просвіт малих бронхів та бронхіол, який був оптично порожнім, а слизова оболонка рівною (рис. 5.7, А). В міжальвеолярних перетинках визначили ознаки нерегулярної та нерівномірної інфільтрації нечисленними лімфо-плазмоцитарними елементами, одиничними нейтрофілами. При цьому відзначали значне число гістіоцитів II-го порядку із дрібно-везикулярною цитоплазмою (рис. 5.7, Б).

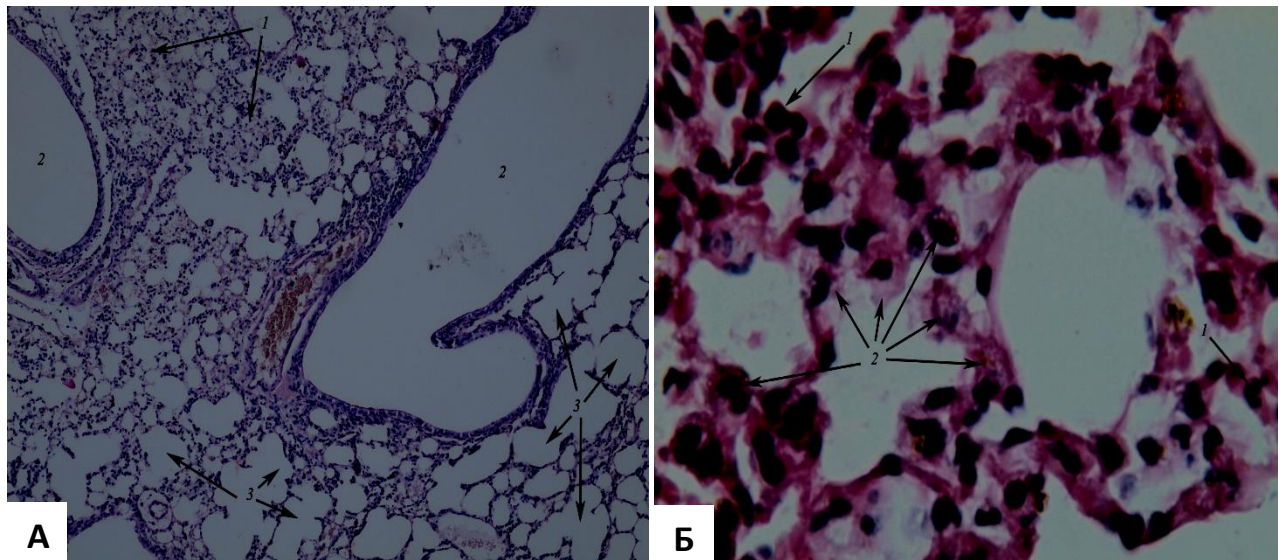


Рис. 5.7. Легеня миші, інфікованої *S. aureus*, 5 доба після інгаляційного застосування 0,02 % ДКМ: А) ділянки слабо виражених субателектазів (1), широкий просвіт (2) малих бронхів, ділянки емфізематозно розширених альвеол (3), $\times 100$. Б) поодинокі нейтрофільні лейкоцити (1) у міжальвеолярних перегородках, значна кількість активних пневмоцитів II-го порядку (2). 3-тя експериментальна група. $\times 1000$. Забарвлення – ГЕ.

При інгаляційному застосуванні 0,02 % ДКМ після інфікування мишей грамнегативним збудником *A. baumannii*, у паренхімі легень на гістологічному рівні відзначали поодинокі субателектази та ділянки емфіземи, помірне кровонаповнення судин строми та міжальвеолярних перегородок. Гістологічно

встановлено, що в даній групі лімфоїдна бронх-асоційована тканина була слабо представлена. Крім лімфоїдних елементів бронх-асоційовані ділянки містили нейтрофільні лейкоцити, плазматичні клітини і макрофагальні елементи. Візуалізували дрібні бронхи та бронхіоли з оптично порожнім, широким просвітом та рівною слизовою оболонкою (рис. 5.8).

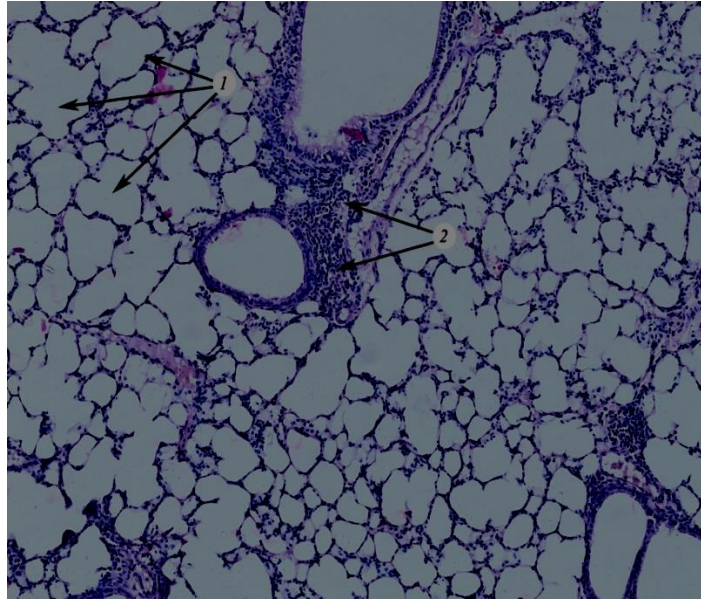


Рис. 5.8. Легеня миші, інфікованої *A. baumannii*, на 5 добу після інгаляційного застосування 0,02 % ДКМ з ділянками емфізематозно розширених альвеол (1), наявністю нейтрофілів (2) в лімфоїдній бронх-асоційованій тканині. 4-та експериментальна група. $\times 100$. Забарвлення – GE.

Дослідження гістологічної будови печінки дозволило встановити відсутність гепатотропного впливу запропонованої інгаляційної терапії 0,02 % розчином ДКМ інфікованих *S. aureus* та *A. baumannii* мишей, про що свідчила структура печінкової тканини. Так, в порівнянні з гістологічною картиною інтактних мишей, при збереженні її видоспецифічного характеру (класичні печінкові часточки, що включали залозисту паренхіму, розташовану навколо центральної вени з широким просвітом, оточеної по периферії прошарками міждолькової сполучної тканини з печінкові триади; типове розташовування гепатоцитів у вигляді печінкових балок, які за товщиною склалися з двох

епітеліальних клітин, що утворюють жовчні каналці) у тварин, інфікованих умовно-патогенними мікроорганізмами при інгаляційному лікуванні ДКМ визначали ознаки допустимих змін печінкової структури як можливий наслідок загально токсичної дії інфекційного запалення в легенях.

Встановлено ознаки слабо вираженого поліморфізму гепатоцитів, їх набухання, зернисту дистрофію гепатоцитів, нечіткість балкової будови, наявність активних клітин Купфера, помірне повнокрів'я центральних і гілок портальних вен, синусоїдів у центральних відділах часток, у порівнянні з помірно розширеними синусоїдами у центральних відділах часточок інтактних тварин (рис 5.9, А).

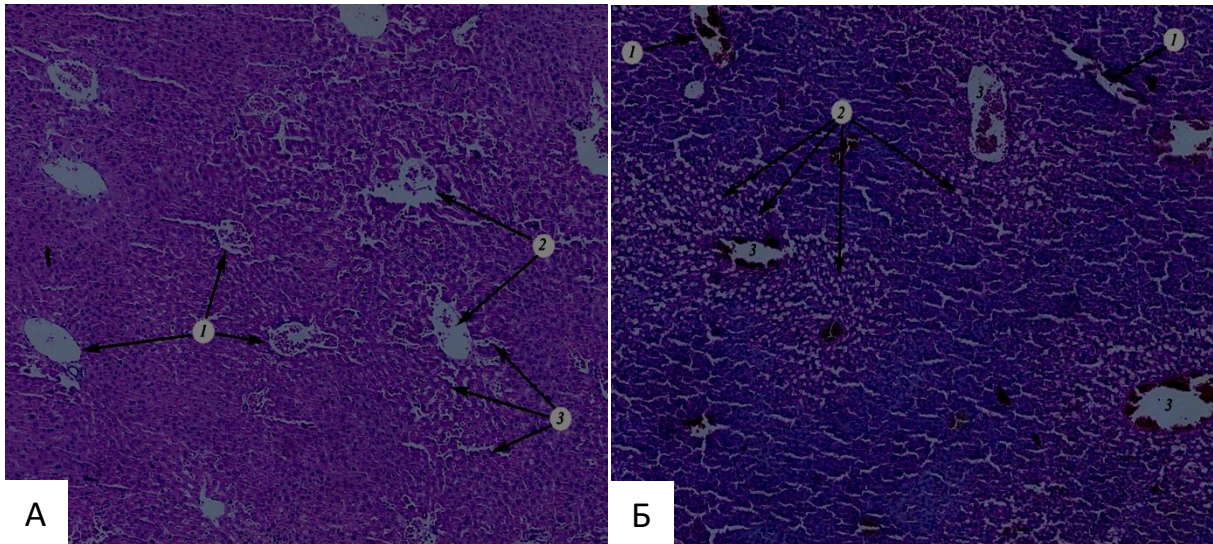


Рис. 5.9. Печінка миші А) контрольної групи (інтактні тварини): розширені та повнокровні гілки портальних вен (1), центральні вени (2) та синусоїди у центральних відділах часточок (3) та Б) миші зі стафілококовою інфекцією легень при інгаляційному лікуванні ДКМ (3 експериментальна група, 5 доба спостереження): портальні тракти з помірно розширеними та повнокровними кровоносними судинами (1), великокрапельна жирова дистрофія гепатоцитів (2) у центральних відділах часточок, повнокровні центральні вени (3). $\times 100$. Забарвлення ГЕ.

В обох групах мишей з легеневою інфекцією, яких лікували за допомогою інгаляційного ДКМ, визначали відсутність запальної клітинної інфільтрації між печінковими клітинами подібно до контролю (рис. 5.9, Б).

Загалом при гістологічному дослідженні печінки дослідних тварин, інфікованих золотистим стафілококом та ацінетобактеріями (1 та 2 групи), які не отримували лікування, суттєвих змін гістологічної структури не було встановлено. Гістологічно виявили ознаки поліморфізму гепатоцитів (клітини різних розмірів, серед яких визначали двоядерні, ядра різних розмірів з різною інтенсивністю забарвлення), їх набухання, в результаті чого було порушено чіткість балкової будови (рис. 5.10, А).

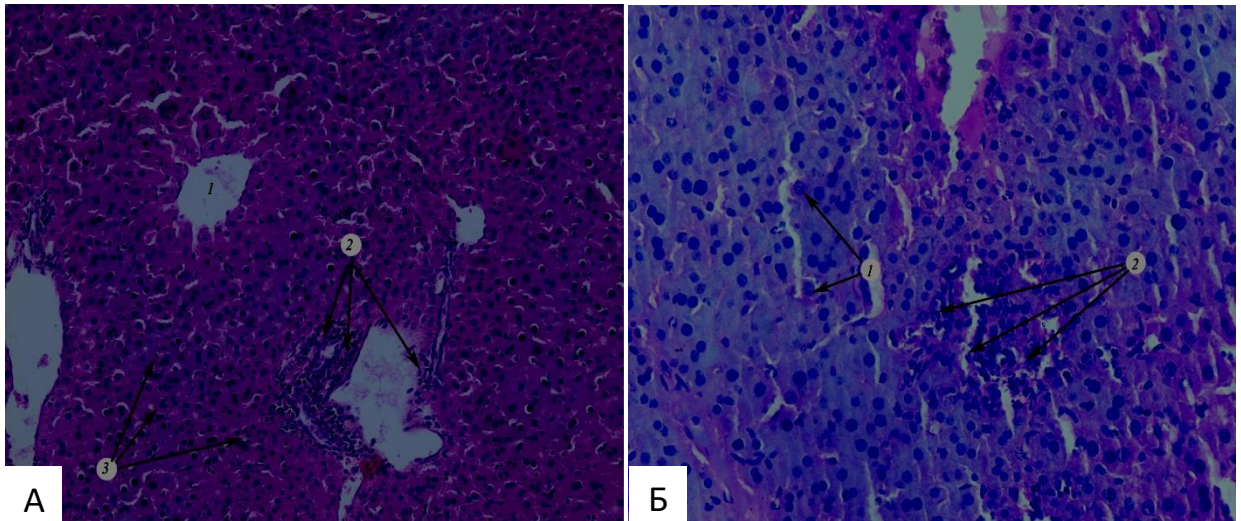


Рис. 5.10. Печінка миші, інфікованої: А) *S. aureus* – центральна вена (1), інфільтрація гістіоцитарними елементами і СЯНЛ (2) строми портальних трактів, наповзання с/я нейтрофілів (3) за межами термінальної пластинки (1 експериментальна група, 5 доба). $\times 200$; Б) *A. baumannii* – активні клітини Купфера (1), осередкова інфільтрація нейтрофілами (2) паренхіми з некрозом гепатоцитів (2 експериментальна група, 5 доба). $\times 400$. Забарвлення – ГЕ.

В різних відділах печінкових часток візуалізували активні клітини Купфера. Портальні тракти характеризувались розширеними гілками портальних вен, з помірно інфільтрованою гістіоцитарними елементами і СЯНЛ стромою. Визначали СЯНЛ і за межами термінальної пластинки в периферичних відділах

частки, що розташовувались між печінковими клітинами, без розвитку некрозу гепатоцитів (дискретний інфільтрат). При ацинетобактерній інфекції в печінці загиблих мишей на 5 добу експерименту встановлено подібні зміни, як і в тварин, інфікованих *S. aureus*. Аналогічно визначали помірну інфільтрацію строми портальних трактів гістіоцитами з виходом останніх за межі термінальної пластинки та ознаки поодиноких періпортальних некрозів (рис. 5.10, Б).

Таким чином, дані гістологічного дослідження показали, що у відповідь на інтраназальне введення умовно-патогенних мікроорганізмів *S. aureus*, *A. baumannii* експериментальним тваринам, у останніх розвивалася запальна реакція, що проявлялась у тканинах легень, перш за все, наявністю запальної клітинної інфільтрації, розладом кровообігу (венозним повнокров'ям) та ознаками порушення функції легень (спазмом малих бронхів та бронхіол, і, як наслідок, розвитком дистелектазів). У тварин, які отримували інгаляційно ДКМ, запальна реакція у легень була значно меншою. Так, запальна клітинна інфільтрація виявлялася, в основному, гістіоцитарною реакцією при мінімальному числі нейтрофілів та відсутністю виражених розладів кровообігу і ознак спазму бронхіального дерева (за наявності ділянок дистелектазів).

Опосередковано про різницю ушкодження легень і відповідної запальної реакції на нього при бактерійному інфікуванні свідчили морфологічні зміни в печінці експериментальних тварин. Зокрема, у печінці тварин першої та другої експериментальних груп мали місце морфологічні ознаки змішаного (інтралобулярно-інтерстиціального) неспецифічного реактивного гепатиту, вирішальне значення в розвиток якого мало токсичний вплив метаболітів, що утворилися при запальній реакції у легенях. У тварин з бактерійною інфекцією легень при тривалому інгаляційному введенні ДКМ спостерігались ознаки невираженої дистрофії гепатоцитів з відсутністю явищ гепатиту.

Одержані дані дозволяють аргументувати, що інгаляційне застосування антисептика декаметоксину при експериментальних моделях респіраторних

бактеріальних інфекцій вказує на його високу протимікробну ефективність та відкриває широкі перспективи застосування даних препаратів в профілактиці та лікуванні інфекційних ускладнень органів дихання, спричинених антибіотикорезистентними штамми ацинетобактерій та стафілококів.

Основні наукові результати розділу висвітлені у науковій статті [126].

РОЗДІЛ 6

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИМІКРОБНОЇ ТЕРАПІЇ ЗІ СПРЯМОВАНИМ МІСЦЕВИМ ВВЕДЕННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ДЕКАМЕТОКСИНУ У ВАЖКОХВОРИХ З ІНФЕКЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

6.1. Клінічна характеристика перебігу інфекційних ускладнень дихальних шляхів, пов'язаних з наданням медичної допомоги, у пацієнтів з опіковою травмою

При проведенні фізикального обстеження пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів на тлі опікової травми, які отримували штучну вентиляцію легень, не відмічали жодних статистично значущих відмінностей між представниками основної та контрольної груп. Пояснення цьому полягає у тому, що обстеження виконували до початку проведення спеціального лікування. Переважна більшість пацієнтів обох клінічних груп скаржилися на слабкість, задишку, підвищену пітливість та озноб. Також мали місце скарги на виражений вологий кашель із рясним виділенням мокротиння.

Шкірні покриви пацієнтів були блідими та вологими, у переважній більшості хворих відмічали рум'янець у ділянці щік. У 3 пацієнтів (16%) першої клінічної групи визначили наявність синюшності в ділянці носо-губного трикутника, а у 2 пацієнтів (10,5%) відмічали ціаноз у ділянці кінчиків пальців верхніх кінцівок. Серед пацієнтів групи контролю аналогічну клінічну картину відмічали у 4 (21%) та 2 (10,5%) осіб відповідно. Блідість шкірних покривів зберігалася протягом усього періоду спостереження в обох клінічних групах, проте явища ціанозу були відсутні починаючи із 36 годин після початку проведення додаткової інгаляційної терапії 0,02 % ДКМ у пацієнтів дослідної групи, які отримували системну антибіотикотерапію відповідно до протоколів лікування інфекційних ускладнень дихальних шляхів, пов'язаних з наданням

медичної допомоги, у обпечених в т.ч. вентилятор-асоційованих інфекцій групі та з 48 годин – у групі контролю.

У пацієнтів обох клінічних груп відмічали наявність тупого перкуторного звуку, а також ослабленого дихання, вологих хрипів та крепітації над ділянкою нижніх відділів легень під час аускультатії. Слід відмітити, що перкуторна тупість над нижніми відділами легень знижувалася починаючи з 3-ї доби спостереження серед пацієнтів, яким проводилося інгаляційне введення ДКМ, подібні зміни відмічали і у контрольній групі, проте, починаючи з 7-ої доби проведення штучної вентиляції легень. На 10-ту та 14-ту добу відмічали зміну перкуторного притуплення на ясний звук над ділянкою нижніх відділів легень у 2 та 5 осіб першої групи відповідно, для другої групи подібна картина мала місце у 3 пацієнтів на 14-ту добу проведення антибіотикотерапії. Наявність вологих хрипів у пацієнтів першої клінічної групи відмічали впродовж усього терміну спостереження, проте зниження їх прояву мало місце у першій клінічній групі вже з 3-ої доби спостереження, а у групі контролю, за умов проведення стандартного протоколу лікування – з 5-ої доби.

Серед пацієнтів основної групи на момент початку інгаляційної терапії зі спрямованим застосуванням антисептика ДКМ у 4-х осіб (21 %) відмічали порушення свідомості: у 3 пацієнтів мало місце оглушення, у одного – сопор. У пацієнтів контрольної групи порушення свідомості у вигляді оглушення відмічали тільки у 10,5% пацієнтів (2 особи), а однієї особи мала місце марення та просторово-часова дезорієнтація. У процесі проведення лікувальних заходів не відмічали порушення свідомості у пацієнтів обох клінічних груп.

Важливо відмітити, що відповідно до критеріїв «Шкали тяжкості пневмонії» у переважної більшості пацієнтів відмічали V ступінь, IV ступінь зареєстровано тільки у 8 пацієнтів дослідної групи (39%). На даному етапі спостереження у пацієнтів обох клінічних груп відмічали підвищену температуру тіла, а саме – $40,1 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$ та $39,9 \pm 0,20^{\circ}\text{C}$ відповідно у першій та другій групах,

яка мала місце протягом 3 діб. Протягом проведеного лікування відмічали поступове зниження температури тіла у пацієнтів обох клінічних груп (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Динаміка температури тіла у пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів, пов'язаних з ШВЛ, на тлі опікової травми

Період спостереження	Інгаляційне застосування 0,02 % декаметоксину (основна група; n=19)	Стандартна системна антибіотикотерапія (контрольна група; n=19)
На момент виявлення інфекційного ускладнення (під час ШВЛ)	40,1±0,16	39,9±0,20
Через 24 год	39,8±0,18	39,8±0,15
Через 36 год	39,5±0,15	39,7±0,08
Через 48 год	38,7±0,08 ^{1,2}	39,4±0,12
Через 3 доби	38,4±0,11	38,8±0,14 *
Через 5 діб	37,9±0,08 ^{1,2}	38,7±0,15
Через 7 діб	37,8±0,08 ²	38,2±0,06 *
Через 10 діб	37,7±0,06	37,8±0,06 *
Через 14 діб	37,5±0,05	37,6±0,05

Примітка. ¹ p≤0,05 – відносно попереднього терміну спостереження;
² p≤0,05 – відносно групи контролю.

Слід відмітити, що через 48 год після початку інгаляційного застосування ДКМ в пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання спостерігали тенденцію до незначного клінічного покращення, що проявлялось у незначному, проте статистично значущому зниженні температури тіла на 0,8⁰С. На 5-ту добу спеціального лікування відмічали достовірне зниження температури тіла на 0,5⁰С

відносно попереднього терміну спостереження, причому даний показник був достовірно нижчим на $0,8^{\circ}\text{C}$, ніж у групі контролю. На 7-му добу спостереження показник температури тіла був також достовірно нижчим на $0,4^{\circ}\text{C}$ відносно групи порівняння на аналогічний термін спостереження. На наступні терміни спостереження поступове зниження температури тіла у пацієнтів основної групи не мало статистичної значущості.

Для групи контролю визначили статистично достовірне зниження температури тіла у порівнянні з попереднім терміном спостереження на $0,6^{\circ}$, $0,5^{\circ}$ та $0,4^{\circ}\text{C}$ на 3-тю, 7-му та 10-ту добу спостереження відповідно. Динаміка температури тіла зазнавала поступового наближення до субфебрильних значень за період спостереження, до того ж, дані зміни відбувалися на добу раніше у пацієнтів, яким застосовували інгаляційне введення ДКМ. Даний показник залишався достовірно нижчим у осіб основної групи у порівнянні з контролем до 7-ої доби від початку прицільного лікування інфекційного ускладнення, пов'язаного з ШВЛ.

В обох групах спостереження у всіх пацієнтів на першу добу дослідження відмічали задишку та виражену слабкість, а також наявність значного кашлю з рясним виділення мокроти. Протягом усього періоду спостереження відмічали поступове зниження кількості мокроти, яке виділялося із інтубаційної трубки пацієнтів з ШВЛ. Відзначали видиме зменшення кількості мокроти у пацієнтів основної групи, починаючи з 3-ої доби від початку інгаляційної терапії ДКМ. У пацієнтів групи контролю – з 5-ої доби спостереження. Причому, починаючи з 5-ої доби проведення спеціального лікування у пацієнтів, яким інгаляційно вводили ДКМ не відмічали виділення мокроти починаючи з 5-ої доби (9 осіб, 47%), а починаючи з 7-го дня спостереження – у всіх пацієнтів. У хворих групи контролю подібні зміни відбувалися дещо пізніше, а саме – на 7-му добу (8 осіб, 42%) та у всіх пацієнтів починаючи із 10-го дня лікування.

На момент виявлення інфекційних ускладнень органів дихання, пов'язаних з проведенням штучної вентиляції легень, у важкохворих з опіками, відмічали виражене тахіпное, а саме $32,7 \pm 0,65$ та $32,1 \pm 0,74$ дихальних рухів за хвилину в дослідній та контрольній групах відповідно, яке через 24 год перебування на штучній вентиляції легень зазнавало суттєвого зниження відповідно до $24,1 \pm 0,45$ та $26,1 \pm 0,59$ та не зазнавало підвищення протягом усього часу спостереження. Проте мала місце поступова нормалізація даного клінічного показника протягом усього періоду спостереження в обох клінічних групах (рис. 6.1).

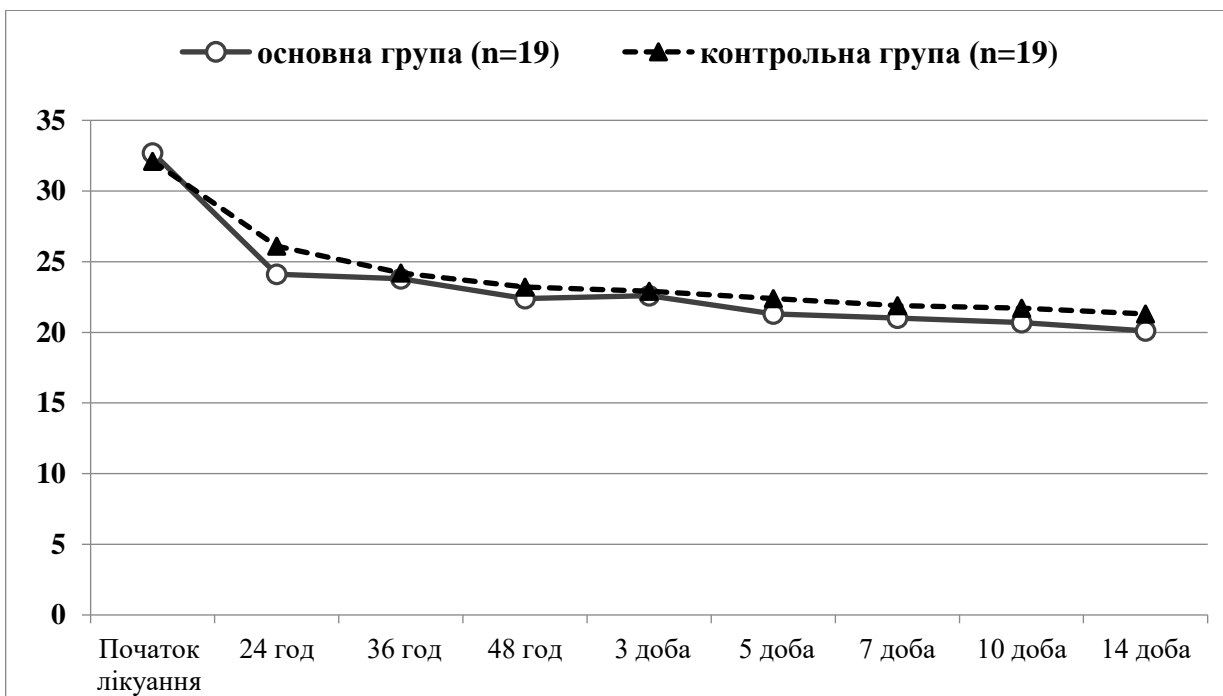


Рис. 6.1. Динаміка частоти дихальних рухів у пацієнтів із інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних з ШВЛ на тлі опікової травми.

Варто відмітити, що дихання на початку спостереження у пацієнтів обох клінічних груп було поверхневим із залученням допоміжних м'язів. З 24-ої доби спостереження дихання ставало більш глибоким, що обумовлено проведенням ШВЛ. Даний показник не зазнавав статистично значущих змін при порівнянні результатів пацієнтів обох клінічних груп, що може бути обумовленим власне проведенням ШВЛ з динамічною корекцією параметрів вентиляції, за рахунок якої відбувалася стабілізація частоти дихання пацієнтів.

Пульс у пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів на тлі опікової травми при ШВЛ на момент діагностування характеризувався слабким наповненням, при збереженні ритмічності, тахікардію відмічали у всіх обстежуваних, без наявності статистично значущих змін при порівнянні між обома клінічними групами ($p > 0,05$; табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Динаміка частоти пульсу у пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів, пов'язаних з ШВЛ, на тлі опікової травми

Період спостереження	Інгаляційне застосування 0,02 % декаметоксину (основна група; n=19)	Стандартна системна антибіотикотерапія (контрольна група; n=19)
На момент виявлення інфекційного ускладнення (під час ШВЛ)	122,6±2,27	120,8±2,38
Через 24 години	120,2±2,15	119,9±2,06
Через 36 годин	113,4±1,63 ¹	117,2±0,92 ¹
Через 48 годин	105,7±1,92 ^{2,3}	115,3±1,76
Через 3 доби	99,3±1,24 ³	109,4±1,42
Через 5 діб	93,9±1,32 ³	105,6±1,59
Через 7 діб	92,8±1,74	95,5±2,17 ²
Через 10 діб	85,8±1,16 ²	89,1±1,33
Через 14 діб	78,9±1,57 ^{2,3}	89,3±1,57

Примітка. ¹ $p \leq 0,05$ – відносно вихідного рівня; ² $p \leq 0,05$ – відносно попереднього терміну спостереження; ³ $p \leq 0,05$ – відносно групи контролю.

Не відмічали зниження даного показника через 24 години проведення ШВЛ в обох клінічних групах. Через 36 годин після початку проведення штучної вентиляції легень у пацієнтів обох груп було відзначено статистично значуще

зниження частоти пульсу відносно вихідного рівня на 7,5% та 3,0% відповідно у дослідній та контрольній групах. У групі пацієнтів, які отримували ДКМ інгаляційно, відмічали продовження достовірного зниження частоти пульсу на 7,0% при збереженні його ритмічності через 48 год після початку ШВЛ, при цьому даний показник був на 8,3 % нижчим, ніж у групі контролю в той же термін спостереження.

Зниження частоти пульсу на 3-тю та 5-ту добу прицільного антимікробного лікування не носило статистично значущого характеру в обох клінічних групах, причому на даних термінах спостереження при порівнянні із групою контролю даний показник був на 9,2% та 11,1% відповідно ($p>0,05$). Проте, можна було відмітити певне збільшення наповнення пульсу в обох групах.

На 7-му добу після початку проведення етіотропного лікування у пацієнтів групи контролю відмічали достовірне зниження частоти пульсу відносно попереднього терміну спостереження на 9,6 %. На наступні терміни зниження даного показника була поступовим, проте не мало статистично значущих відмінностей.

У дослідній групі пацієнтів на 10-ту добу після початку інгаляційного введення ДКМ та корекції системної антибіотикотерапії під час проведення ШВЛ відмічали достовірне зниження даного показника на 7,5%, а на 14-ту добу спостереження – на 8,0% відповідно, у порівнянні із групою контролю – на 11.6%. Таким чином, показники пульсу були об'єктивно кращими у пацієнтів, які отримували додатково ДКМ у вигляді інгаляцій і навіть на крайній термін спостереження були достовірно нижчими за результати групи пацієнтів, які отримували лікування згідно стандартного протоколу.

Також, для кожного з обстежуваних хворих із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів, асоційованих з ШВЛ, на тлі опікової травми на момент діагностування було характерне вагоме зниження вмісту O_2 у крові, а саме, $71,1 \pm 1,32$ та $69,4 \pm 1,21$ відповідно для дослідної та контрольної клінічних

груп. Критично низькі рівні показника сатурації були одним із критеріїв обґрунтування переводу даних пацієнтів на ШВЛ та пролонговану респіраторну підтримку (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Динаміка рівня сатурації крові пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів на тлі опікової травми, які перебували на ШВЛ

Період спостереження	Інгаляційне застосування 0,02 % декаметоксину (основна група; n=19)	Стандартна системна антибіотикотерапія (контрольна група; n=19)
На момент виявлення інфекційного ускладнення (під час ШВЛ)	71,1±1,32	69,4±1,21
Через 24 год	69,4±0,94	68,5±0,78
Через 36 год	72,7±0,69 ²	68,8±0,74
Через 48 год	79,9±0,80 ^{1,2}	70,2±0,82
Через 3 доби	81,2±1,03 ²	73,5±0,75
Через 5 діб	83,8±0,87 ²	77,1±0,74 ¹
Через 7 діб	85,3±0,57 ²	80,3±0,89
Через 10 діб	88,5±0,92 ^{1,2}	82,3±0,79
Через 14 діб	91,1±0,69 ^{1,2}	86,7±0,64 ¹

Примітка. ¹ p≤0,05 відносно попереднього терміну спостереження; ² p≤0,05 відносно групи контролю.

У процесі перебування пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів на тлі опікової травми на ШВЛ з одночасною прицільною антимікробною терапією відмічали поступове підвищення рівня сатурації в обох клінічних групах. Певне статистично значуще підвищення сатурації O₂ крові

відмічали у пацієнтів, які отримували інгаляційно ДКМ, починаючи з 48 год після початку перебування на ШВЛ (на 9,9 %), підвищення рівня даного показника на наступні терміни спостереження не носило достовірного характеру та лише на 10-ту добу зазнавало статистично значущого підвищення на 3,2 % відносно попереднього етапу спостереження.

Варто відмітити, що починаючи із 36 годин після початку інгаляційного введення ДКМ у пацієнтів основної групи показник сатурації O_2 крові був достовірно вищим у порівнянні із пацієнтами, до яких застосовували стандартний протокол лікування запальних ускладнень дихальних шляхів, на 5,7%, 13,8%, 10,5%, 8,7%, 6,2%, 7,5% та 5,1% відповідно на усіх термінах спостереження. Подібні результати можуть вказувати на певну позитивну роль включення до протоколу надання медичної допомоги пацієнтам із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів на тлі опікової травми інгаляційного введення ДКМ.

У групі контролю статистично значущого покращення відносно попереднього терміну спостереження рівень досліджуваного показника зазнавав через 5 та 14 діб після початку проведення ШВЛ та відповідної антимікробної терапії відповідно на 4,9 % та 5,3 % відповідно, при збереженні його поступового підвищення на усі термінах спостереження.

Таким чином, при аналізі клінічних даних у пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів, пов'язаних з респіраторною підтримкою, на тлі опікової травми, які отримували тривалу ШВЛ, відмічали позитивний вплив включення у протокол надання медичної допомоги ДКМ у вигляді інгаляцій. Показники температури тіла почали зазнавати статистично достовірного зниження через 48 та 72 год після початку прицільної антимікробної терапії в т.ч і при ШВЛ, відповідно у дослідній та контрольній групах. Частота дихальних рухів в обох групах зазнавала значущого зниження вже через 24 год спостереження та продовжувала поступово зменшуватися протягом усього

періоду спостереження, проте даний показник не зазнавав статистично значущої різниці при порівнянні між групами.

Статистично значуще зниження частоти пульсу відмічали вже після 36 год після початку спеціального лікування, причому вже з 48-ої години спостереження даний показник у пацієнтів, які отримували інгаляційне введення ДКМ, був достовірно нижчим ($p < 0,05$) за результати групи контролю в аналогічному терміні лікування, при збереженні ритмічності пульсу упродовж всіх термінів спостереження та поступове збільшення його наповнення на 3-тю та 5-ту добу відповідно для пацієнтів дослідної та контрольної груп.

Виражена різниця між клінічними групами відмічалася при аналізі рівня сатурації O_2 крові, що проявлялось покращенням рівня даного показника у групі, в якій було застосовано інгаляційне введення ДКМ, у порівнянні з контролем вже після 36 год перебування на ШВЛ та зберігалось впродовж усього терміну спостереження, не зважаючи на підвищення рівня сатурації у пацієнтів контрольної групи, що підтверджувало позитивну роль даного препарату у лікуванні пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів на тлі опікової хвороби.

Отже, результати клінічного спостереження за пацієнтами із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів на тлі опікової травми, яким проводили штучну вентиляцію легень підтверджують позитивне клінічне значення використання в протоколі стандартного лікування розчину декаметоксину за допомогою інгаляцій.

6.2. Динаміка рівня мікробного навантаження дихальних шляхів у тяжкохворих при лікуванні

Загальна кількість мікроорганізмів, виділених безпосередньо з органів дихання тяжкохворих з опіками обох досліджуваних груп в перших день виявлення ознак респіраторних ускладнень, пов'язаних з ШВЛ, знаходилися

майже на одному рівні і статистично не відрізнялися. Так, у пацієнтів групи контролю, лікування яких проводили за стандартним протоколом, загальна кількість мікроорганізмів у досліджуваному матеріалі складала $9,0 \pm 0,48 \lg_{10}$ КУО/мл. Встановлено, що на 3-тю та 5-ту доби лікування у хворих цієї групи мікробне навантаження у вогнищі інфекції майже не змінилося ($8,92 \pm 0,49 \lg_{10}$ КУО/мл та $8,01 \pm 1,13 \lg_{10}$ КУО/мл відповідно) і статистично не відрізнялося від показника першої доби лікування (рис. 6.2).

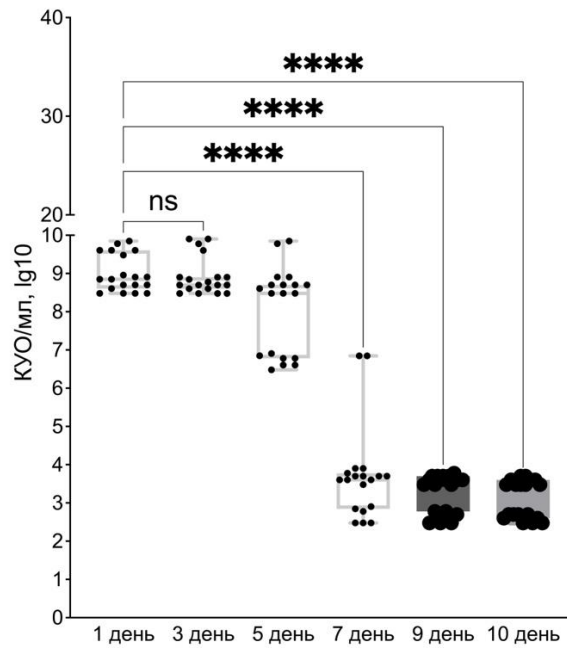


Рис. 6.2. Рівень мікробного навантаження дихальних шляхів у пацієнтів групи контролю, **** - достовірність результатів щодо показника 1-го дня, $p < 0,0001$.

Варто відмітити, що статистично значуще зменшення рівня мікробного навантаження у аспіраті дихальних шляхів хворих групи контролю спостерігали з 7 доби лікування. Кількість мікроорганізмів на 7 день лікування ($3,70 \pm 1,22 \lg_{10}$ КУО/мл) знижувалася у 2,4 рази щодо 1-го дня лікування ($p < 0,0001$) і така тенденція до зниження рівня мікробного навантаження у біоматеріалі з дихальних шляхів хворих зберігалася у подальшому. Так, на 9 ($3,30 \pm 0,49 \lg_{10}$ КУО/мл) та 10 день ($3,11 \pm 0,50 \lg_{10}$ КУО/мл) виявлено зниження рівня мікробного

навантаження у досліджуваному матеріалі з дихальних шляхів пацієнтів групи контролю у 2,7 та 2,9 рази відповідно, у порівнянні з вихідним показником групи на початку лікування.

У пацієнтів з інфекційними респіраторними ускладненнями основної групи спостереження, початковий рівень мікробної колонізації дихальних шляхів складав $9,10 \pm 49 \lg_{10}$ КУО/мл (рис. 6.3).

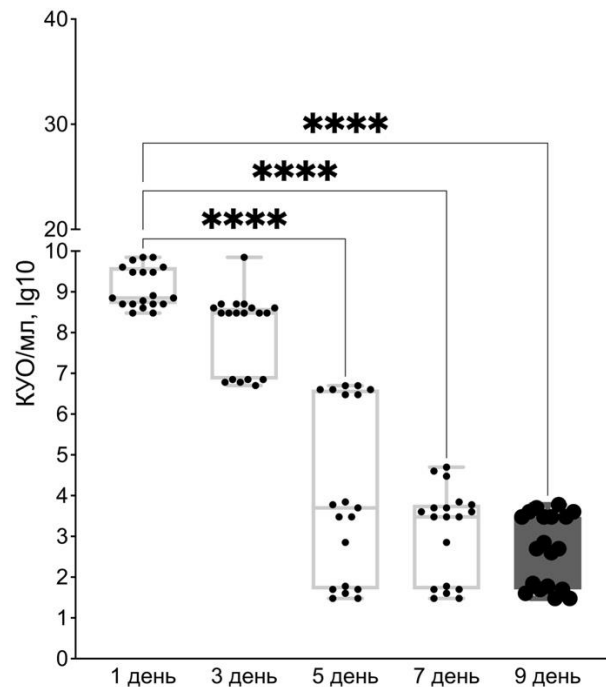


Рис. 6.3. Рівень мікробного навантаження дихальних шляхів у пацієнтів основної групи із застосуванням інгаляційного введення декаметоксину, **** - достовірність результатів щодо показника 1-го дня, $p < 0,0001$.

Не зважаючи на те, що даний показник зменшувався на 3-тю добу лікування з використанням цілеспрямованого інгаляційного введення 0,02 % ДКМ ($8,07 \pm 0,94 \lg_{10}$ КУО/мл), проте вірогідно не відрізнявся від даних першого дня.

Встановлено, що введення ДКМ до класичної схеми лікування хворих з респіраторними ускладненнями шляхом інгаляцій сприяло достовірному

зниженню кількості мікроорганізмів ($4,05 \pm 2,15 \lg_{10}$ КУО/мл) у досліджуваному матеріалі на 5-й день у 2,0 рази щодо початкового показника 1-го дня ($p < 0,0001$). Варто відмітити достатньо швидкий рівень зниження рівня мікробного навантаження аспірату дихальних шляхів пацієнтів 2 групи дослідження на 7-й та 9-й день лікування у 3,0 та 3,4 рази відповідно, порівняно з кількістю бактерій у досліджуваному матеріалі на початку лікування ($p < 0,0001$).

Одержані дані засвідчують, що за умови цілеспрямованого інгаляційного введення декаметоксину важкохворим з опіками з інфекційними ускладненнями, пов'язаними з респіраторною підтримкою, кількість мікроорганізмів у аспіраті дихальних шляхів достовірно зменшується, починаючи з 5-ї доби лікування. В той час як при стандартному лікуванні таких ускладнень лише за допомогою системної антибіотикотерапії встановлено достовірне зниження рівня мікробного навантаження лише на 7-й день лікування [127-133].

6.3. Дослідження рівня ериптозу та оксидативного стресу еритроцитів у пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання на тлі опікової хвороби.

У зразках крові 20 обпечених хворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаними з респіраторною підтримкою, рандомно обраних серед пацієнтів основної та контрольної груп (по 10 з кожної групи) було досліджено рівень запрограмованої загибелі еритроцитів (ериптоз) як показника інтенсивності інфекційного процесу та оксидативного стресу клітин в залежності від обраної антимікробної тактики [110].

В результаті проведеного дослідження морфології еритроцитів шляхом порівняння відсотка клітин з низьким рівнем прямого розсіювання сигналів (FSC-low) було одержано ряд гістограм. Аналіз одержаних гістограм прямого розсіювання (FSC) суспензій еритроцитів, отриманих від пацієнтів з різними

режимами лікування, дозволив ідентифікувати популяції зморщених клітин, що характеризувалися низьким FSC сигналом (рис. 6.4 – 6.6).

Відсоток зморщених еритроцитів із низькою передачею сигналу FSC порівнювали між обома досліджуваними групами з різними схемами лікування, щоб продемонструвати різницю між кількістю зморщених еритроцитозних клітин. Крім того, фарбування аннексином V використовували для аналізу швидкості екстерналізації фосфатидилсерину в клітинній мембрані клітин, що є ознакою еритроцитозу. Серед інших маркерів еритроцитозу досліджували гіпергенерацію активних форм кисню, яку визначали за допомогою фарбування H2DCFDA.

В результаті дослідження впливу різних схем лікування на еритроцитоз циркулюючих еритроцитів у пацієнтів із інфекційними ускладненнями органів дихання на тлі опікової хвороби провели порівняльний аналіз одержаних показників інтенсивності прямого розсіювання (FSC) і значення середньої інтенсивності флуоресценції (MFI) аннексину V-FITC і DCF, що представлено в таблиці 6.4.

Згідно одержаних результатів, після початку лікування та через 48 год не виявлено статистично значущих відмінностей у відсотку клітин з малим об'ємом і у значеннях MFI аннексину V-FITC, що свідчило відсутність суттєвого впливу різних схем антимікробної терапії на початку лікування на кількість еритроцитозних клітин як в групі контролю, так і в основній групі пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання при додатковому інгаляційному застосуванні ДКМ.

Показники ериптозу в залежності від схеми антимікробної терапії пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання

Показники ериптозу	Період спостереження	Стандартна системна антибіотикотерапія (контрольна група) (n=10)	Інгаляційне застосування 0,02 % декаметоксину (основна група) (n=10)	p*
Відсоток еритроцитів з низьким значенням сигналу FSC, %	Перед початком лікування	38.7 [35.9; 40.1] %	38.9 [35.9; 40.0] %	0.8205
	через 48 год	36.2 [34.9; 37.3] %	35.8 [34.6; 37.8] %	0.7621
	через 96 год	32.3 [31.0; 33.6] %	27.9 [26.2; 29.8] %	0.0005
Середня інтенсивність флуоресценції аннексину V-FITC у еритроцитах, а.о.	Перед початком лікування	397 [379; 439] у.о.**	391 [352; 421] у.о.	0.7052
	через 48 год	317 [296; 351] у.о.	272 [211; 344] у.о.	0.1731
	через 96 год	267 [261; 281] у.о.	200 [178; 227] у.о.	0.0005
Середня інтенсивність флуоресценції дихлорфлуоресцеїну в еритроцитах, а.о.	Перед початком лікування	620 [562; 799] у.о.	695 [592; 803] у.о.	0.5452
	через 48 год	435 [414; 499] у.о.	412 [387; 435] у.о.	0.0962
	через 96 год	337 [305; 377] у.о.	296 [252; 320] у.о.	0.0081

Примітка. *p – в порівнянні з групою контролю; ** у.о. – умовні одиниці вимірювання.

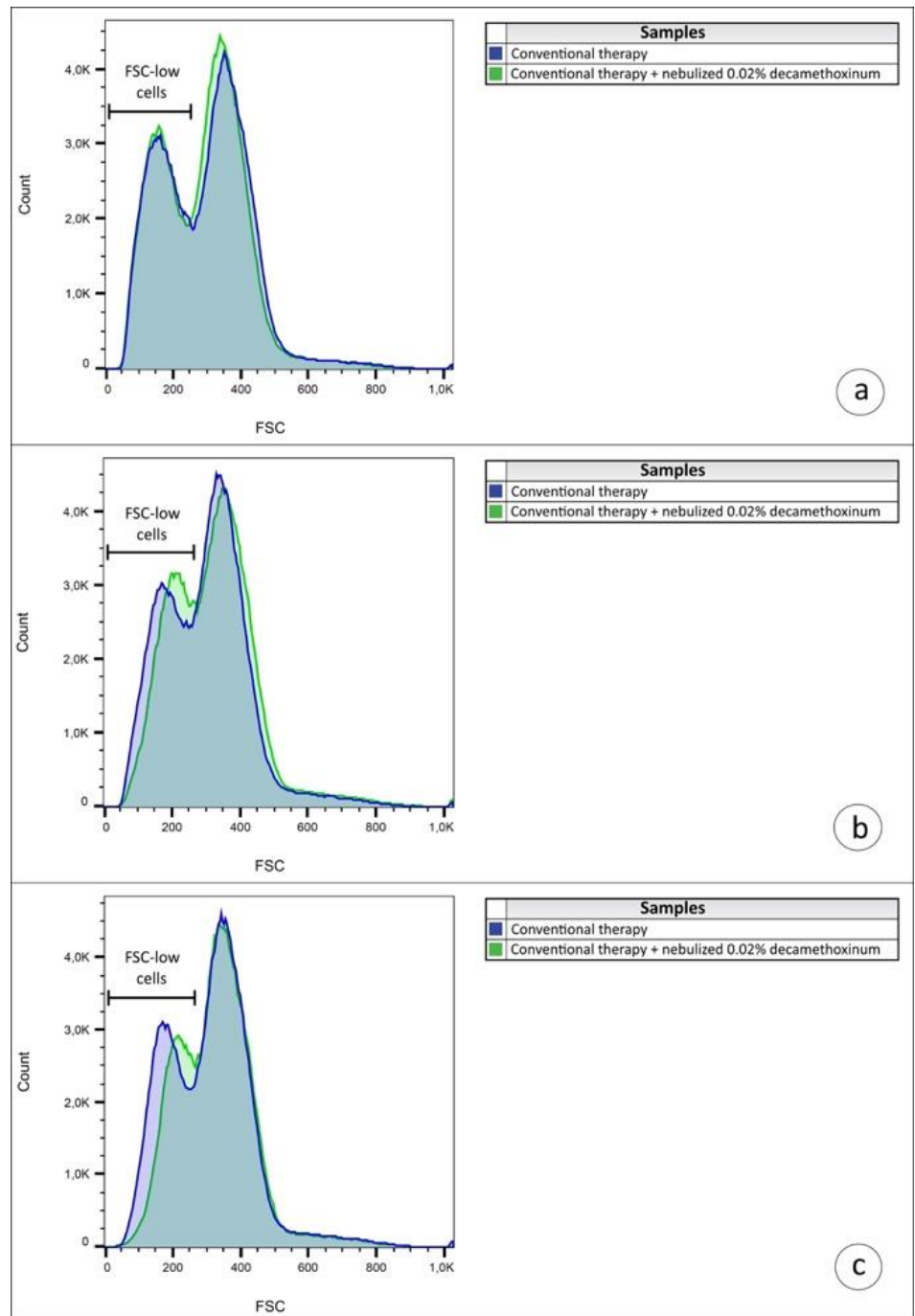


Рис. 6.4. Сигнал FSC, що вказує на розмір еритроцитів, отриманий від пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання на тлі опікової хвороби, які отримували системну антибіотикотерапію (conventional therapy - контроль) і додатково інгаляційне застосування 0,02 % декаметоксину на фоні системної антибіотикотерапії (основна група). Зразки готували з крові, зібраної: а) безпосередньо перед початком лікування, б) через 48 год, с) через 96 год.

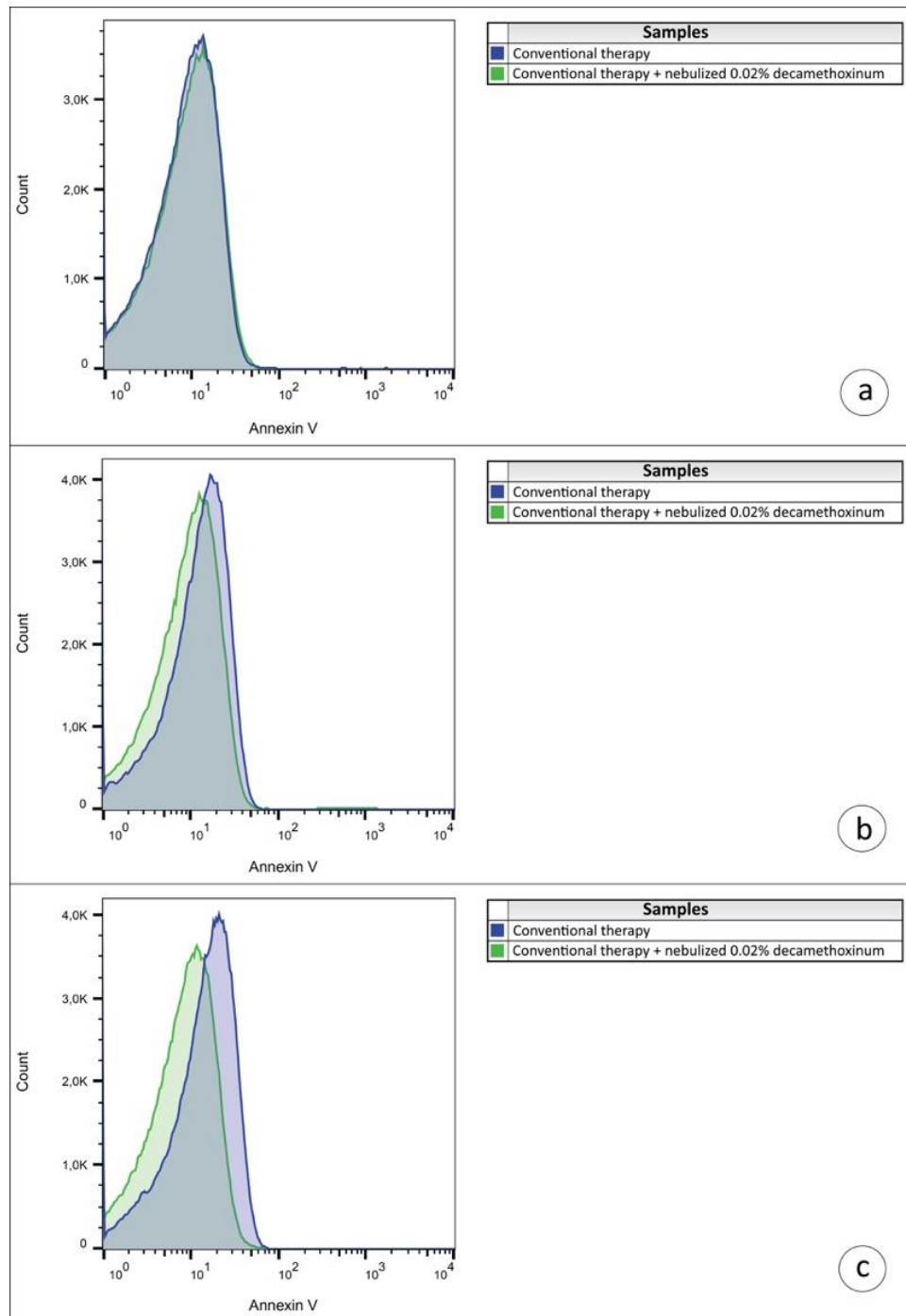


Рис. 6.5. Фарбування еритроцитів Аннексином V, отриманих від пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання на тлі опікової хвороби, які отримували системну антибіотикотерапію (conventional therapy - контроль) і додатково інгаляційне застосування 0,02 % декаметоксину на фоні системної антибіотикотерапії (основна група). Зразки готували з крові, зібраної: а) безпосередньо перед початком лікування, б) через 48 год, с) через 96 год.

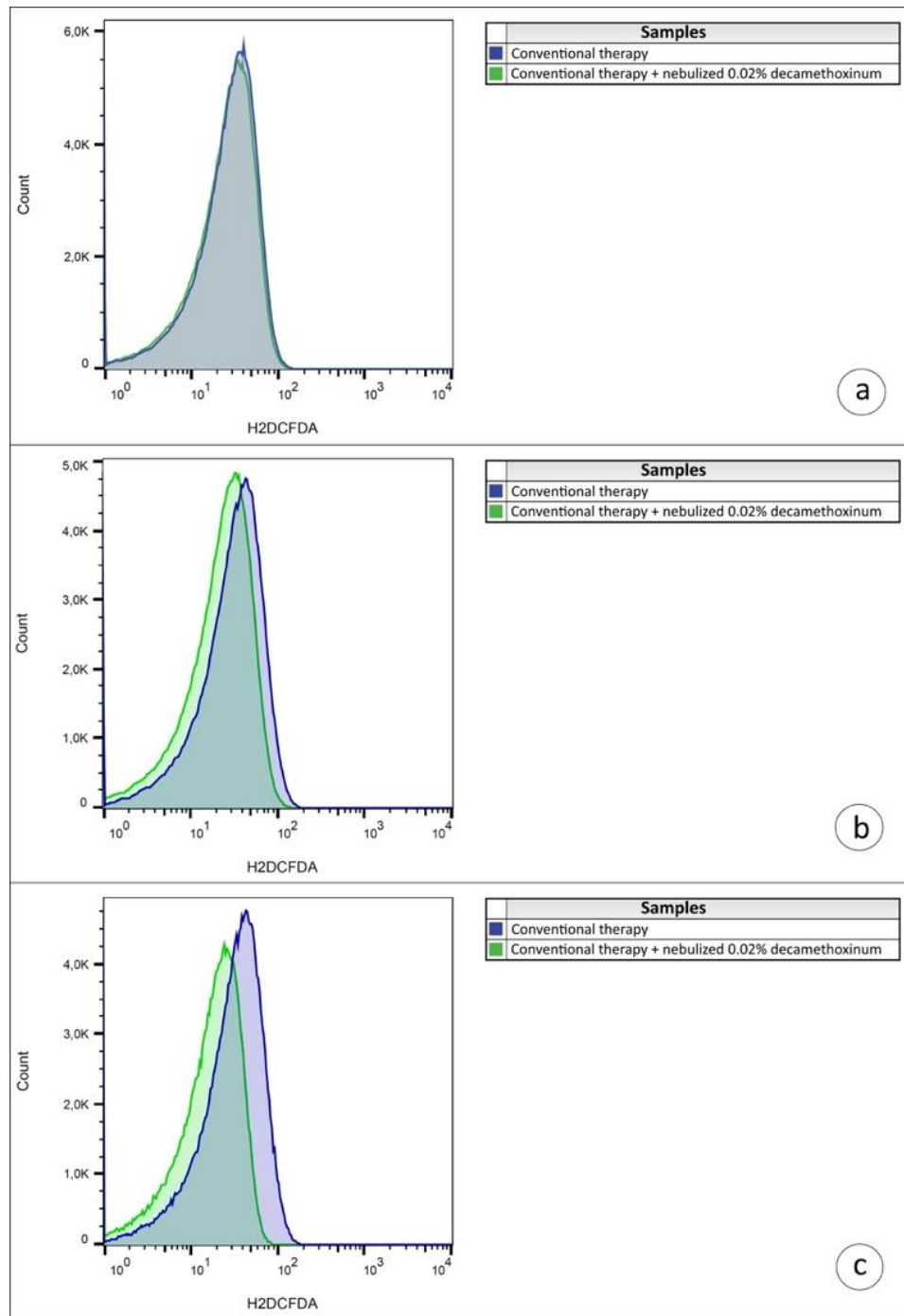


Рис. 6.6. Репрезентативні гістограми флуоресценції дихлорфлюоресцеїну в еритроцитах пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання на тлі опікової хвороби, які отримували системну антибіотикотерапію (conventional therapy – контроль) і додатково інгаляційне застосування 0,02 % декаметоксину на фоні системної антимікробної терапії. Зразки готували з крові, зібраної: а) безпосередньо перед початком лікування, б) через 48 год, с) через 96 год.

Впродовж усього періоду лікування встановлено зниження всіх показників в обох групах спостереження. Порівнюючи ефективність схем лікування, важливо підкреслити, що додаткове інгаляційне застосування в лікуванні пацієнтів 0,02% ДКМ супроводжувалось статистично достовірним зниженням значень середньої інтенсивності флуоресценції (MFI) відсотка клітин з невеликими об'ємами та анексину V-FITC після 96 год лікування у порівнянні зі звичайною системною антимикробною терапією (рис. 6.6-6.5).

В результаті оцінки генерації АФК за флуоресценцією DCF встановлено, що традиційна системна терапія не призвела до суттєвого зниження продукції АФК через 48 год терапії, тоді як через 96 год спостерігався менш виражений ступінь оксидазного стресу в еритроцитах пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання. У випадку інгаляційного застосування 0,02% декаметоксину визначили статистично значуще зниження значень MFI DCF через 96 год, що вказує на зменшення утворення АФК (рис. 6.6).

Очікувано, що пацієнти основної групи, які отримували лікування з спрямованим інгаляційним застосуванням ДКМ на фоні системної антибіотикотерапії, мали нижчі рівні внутрішньоклітинних АФК в еритроцитах після відповідних періодів спостереження у порівнянні з пацієнтами, які отримували лікування лише у складі стандартної системної антибіотикотерапії.

Проведений мультифакторний дисперсний аналіз трьох основних показників ериптозу засвідчив відсутність будь-яких статистично достовірних відмінностей між групами перед початком лікування, що пов'язано із відсутністю в даній часовій точці відмінностей у лікуванні пацієнтів та додатково характеризує групи як однорідні. Встановлено, що через 48 годин після початку лікування всі три статистичні показники демонстрували тенденцію до зростання відмінностей між групами за сукупністю досліджуваних показників (табл. 6.5).

Вплив досліджуваних схем антимікробної тактики при інфекційних ускладнення органів дихання на сукупність показників ериптозу у пацієнтів з опіками за результатами MANOVA

Час дослідження	Результати MANOVA
Перед початком лікування	$F(3, 16) = 0,296; p = 0,827; \text{Wilk's } \Lambda = 0,947$
через 48 год	$F(3, 16) = 2,347; p = 0,111; \text{Wilk's } \Lambda = 0,694$
через 96 год	$F(3, 16) = 24,28; p < 0,001; \text{Wilk's } \Lambda = 0,18$

Водночас, за результатами аналізу статистично значущих змін на даному терміні дослідження нами виявлено не було. Через 96 годин результати статистичного аналізу продемонстрували наявність достовірних відмінностей між групами за сукупністю трьох основних показників ериптозу, в залежності від обраної схеми антимікробної тактики: системної антибіотикотерапії згідно стандартних підходів до лікування хворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаними з наданням медичної допомоги (група контролю) і додаткового спрямованого інгаляційного застосування антисептика ДКМ на фоні системної антибіотикотерапії в основній групі ($p < 0,001$).

Таким чином, результати клінічного спостереження, визначення рівня мікробного навантаження дихальних шляхів тяжкохворих, показники зниження ериптозу та суттєвого зниження оксидативного стресу в еритроцитах підтверджують ефективність цілеспрямованого інгаляційного застосування ДКМ у комплексній програмі лікування інфекційних ускладнень органів дихання, пов'язаних з наданням респіраторної підтримки.

Основні результати розділу опубліковані в наукових працях [127-133].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пацієнти палат інтенсивної терапії досить часто перебувають на ШВЛ, що значно збільшує їх ризик щодо розвитку респіраторних інфекційних ускладнень, таких як ВАП та бронхіти. Дані ускладнення розвиваються протягом 48 год. від початку ШВЛ і несуть значну загрозу здоров'ю та життю пацієнта. Саме тому, у світі постійно розробляють нові та удосконалюють вже відомі стратегії управління інфекційними ускладненнями органів дихання у важкохворих. В першу чергу, вони спрямовані на пришвидчення діагностики даних нозологій, зменшення рівня діагностичних помилок і підвищення ефективності та покращення прогнозів лікування [134 – 136]. Дисертаційна робота присвячена саме цій проблемі і спрямована на підвищення ефективності лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних із наданням медичної допомоги, шляхом мікробіологічного, клінічного обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів.

За даними літератури близько 80% ВАП у пацієнтів палат інтенсивної терапії асоційовані з грамнегативними бактеріями [137]. Проте, нами встановлено, дещо вищий результат: грамнегативні палички складали 89,9% від усіх ізолятів, отриманих від пацієнтів з респіраторними ускладненнями протягом дослідження. Більше того, грамнегативні бактерії виділяли як збудники ВАП та бронхітів у 8,9 разів частіше, порівняно з грампозитивними збудниками. Поряд з цим, нами підтверджено якісний склад мікробіоти вогнищ респіраторних ускладнень у пацієнтів на ШВЛ. Встановлено превалювання *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. та *S. aureus*, що корелює з останніми науковими публікаціями у світі [137 – 139].

Європейська мережа епідеміологічного нагляду (EARS-Net) повідомляє, що станом на 2018 рік більше 32% клінічних ізолятів *P. aeruginosa* проявляли резистентність хоча б до однієї з груп антибіотиків, переважно фторхінолонів,

карбапенемів та аміноглікозидів [140]. Варто зауважити, що 39 штамів *P. aeruginosa* (76,5%) серед виділених нами у ході дослідження проявляли полірезистентність, при чому 26 із них (51,0%) були стійкими до всіх антибіотиків. Резистентність серед ізолятів синьогнійної палички до фторхілонів, за результатами досліджень, становила 76,5%. Встановлено, що частка резистентних псевдомонад до меропенему складала 58,8%, що загалом виявилось одним із найнижчих результатів розвитку резистентності серед *P. aeruginosa*. Найкращі результати серед аміноглікозидів демонстрував амікацин, оскільки розвиток стійкості серед *Pseudomonas* spp. до нього визначали на рівні 58,8%, при чому частка чутливих штамів становила – 37,3%.

Побідно до *P. aeruginosa*, клінічні ізоляти *A. baumannii*, виділені від тяжкохворих з респіраторними ускладненнями, демонстрували значущий рівень антимікробної резистентності. Нами виявлено майже повну втрату ефективності пеніцилінів щодо них (рівень резистентності коливався в межах 76,3 – 100,0 %). Чутливість клінічних ізолятів *A. baumannii* до аміноглікозидів варіювала у межах 26,3-39,5%. Найкращий результат ефективності щодо *Acinetobacter* spp. демонстрував тетрациклін (68,4%). Загалом, EARS-Net визначає *A. baumannii* як мікроорганізм з найбільш екстремальним відсотком резистентності між країнами [140, 141]. Адже ацінетобактерії протидіють антибіотикам за допомогою селективної здатності перешкоджати різним молекулам проникати через зовнішню мембрану чи набувають резистентності в результаті мутаційних змін у хромосомі та придбання опосередкованих плазмідами генів стійкості [142].

Не меншу проблему у країнах Європи, в тому числі і Україні, становить зниження чутливості *K. pneumoniae* до протимікробних засобів останнім часом. На сьогодні полірезистентність серед ізолятів цього виду зустрічається значно частіше за стійкість до однієї групи антибіотиків [140, 143]. Однак, не дивлячись на те, що представники роду *Klebsiella*, виділені від тяжкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, демонстрували низьку чутливість до переважної

більшості антибіотиків, в ході дослідження нами виявлено лише 4 (9,3%) ізолятів повністю резистентних до усіх антибіотиків. Встановлено розвиток резистентності до ампіциліну у 100% досліджуваних культур. Також отримані результати вказували на низьку чутливість *Klebsiella* spp. до фторхінолонів (97,7-100%), аміноглікозидів (86,0%) та карбапенемів (67,4-72,2%).

В результаті дослідження встановлено відсоток чутливих штамів ентеробактерій до цефтазидиму, цефотаксиму та цефепіму 9,1%, тобто нами було виявлено по одному чутливому ізоляту до кожного з антибіотиків. В той же час, не було визначено жодного чутливого штаму роду *Enterobacter* до цефазоліну. Усі тестовані фторхінолони демонстрували абсолютно ідентичні результати щодо протимікробної дії до *Enterobacter* spp. В ході дослідження сумарний результат резистентних ізолятів даного роду до ципрофлоксацину, левофлоксацину та моксіфлоксацину становив 90,9%, підтверджуючи їх низьку ефективність. Достатньо високі результати ефективності демонстрували лише карбапенеми.

Згідно рекомендацій EUCAST представники роду *Staphylococcus*, що демонструють стійкість до бензилпеніциліну та цефокситину одночасно варто вважати резистентними до усіх бета-лактамінів. Враховуючи вищесказане, нами було встановлено 31,3% штамів *S. aureus* стійких до усіх бета-лактамінів. Крім того зафіксована частка стійких до фторхінолонів *S. aureus* на рівні 43,7%. Аміноглікозиди демонстрували найгірший результат ефективності щодо ізолятів золотистого стафілококу. Відсоток чутливих штамів *S. aureus* до амікацину та гентаміцину був однаковим і становив 31,3%. Безперечно, встановлено найбільшу ефективність ванкоміцину щодо стафілококів: тільки чверть досліджуваних штамів проявляла фенотипові ознаки стійкості до глікопептиду. Це був найнижчий зафіксований нами відсоток резистентності ізолятів *S. aureus*.

Аналізуючи генетичний профіль досліджуваних мікроорганізмів щодо чутливості до карбапенемів, виявлено 59 (41,3%) ізолятів, що здатні до продукції інтегрон-кодованої метало- β -лактамази класу В. Найчастіше її продуценти, що

несуть ген *bla_{VIM}* зустрічали серед представників родів *Pseudomonas* та *Klebsiella*, частки яких від загальної кількості перевищували 40,0%. Встановлено найвищу частоту генетично-детермінованої продукції оксациліназної групи β-лактамаз класу D серед клінічних штамів *K. pneumoniae*. Так, гени резистентності *bla_{OXA-23}* та *bla_{OXA-40}* виявили у 32,6% та 44,2% досліджуваних ізолятів клебсієл. Такі результати пояснюють загальну низьку чутливість грамнегативних паличок, що колонізують дихальні шляхи пацієнтів за умови розвитку ВАП, до карбапенемів і загалом співвідносяться з загальносвітовими даними. Адже останні роки все частіше з'являються повідомлення щодо всебічного дослідження генно-опосередкованого механізму резистентності даних збудників до карбапенемів [144 – 147]. Варто зауважити, що в результаті статистичного аналізу отриманих нами результатів встановлено феномен статистично достовірного співвідношення загального індексу антимікробної резистентності усіх досліджуваних мікроорганізмів за фенотиповими ознаками з їх генетичними резистотипами.

Зростання кількості антибіотикорезистентних збудників інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги, та їх стрімке поширення у відділеннях інтенсивної терапії зумовлюють необхідність застосування альтернативних шляхів боротьби зі стійкими клінічними ізолятами, серед яких вагому частку займає локальна терапія антисептичними засобами [148]. Враховуючи даний факт, в рамках дисертаційної роботи була досліджена ефективність сучасних антисептиків щодо домінуючих збудників ускладнень органів дихання у тяжкохворих.

Згідно результатів проведеного дослідження антисептик декасан, який містить декаметоксин, виявився найбільш ефективним як у пригніченні, так і знищенні клінічних штамів *A. baumannii*, в порівнянні з розчинами хлоргексидину, октенідину та полігексаніду ($p \leq 0,05$). Мінімальні бактерицидні концентрації октенідину ($111,5 \pm 9,56$ мкг/мл), хлоргексидину ($127,6 \pm 10,24$

мкг/мл) та полігексаніду ($134,2 \pm 15,14$ мкг/мл) достовірно перевищували МБЦК декаметоксину ($81,8 \pm 3,67$ мкг/мл), встановлену при вивченні антипсевдомонадної дії декасану. На підставі результатів вивчення протимікробної дії антисептиків найвищу біологічну активність препарати декаметоксину проявляли щодо клінічних штамів *S. aureus*, *Enterobacter* spp. та *A. baumannii*, менш чутливими виявились *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*.

Клінічна ефективність лікарських форм антисептиків оцінюється за індексом активності антисептика (ІАА), кількісного показника, який розраховується як кратне концентрації антисептика в препараті (в мкг/мл) до мінімальної інгібуючої концентрації сполуки щодо чутливих мікроорганізмів. Відповідно, чим вища концентрація антисептика в офіційній формі і чим нижча його МІК, тим більший лікувальний ефект буде спостерігатись при застосуванні такого препарату. Згідно отриманих даних, прогнозована клінічна ефективність офіційних форм хлоргексидину (0,05% розчин хлоргексидину) та октенідину (октенісепт) щодо збудників респіраторних інфекційних ускладнень буде становити 100 % незалежно від їх таксономічного положення та частки високочутливих до антисептику штамів певного виду, оскільки ІАА препаратів, що містять ці сполуки, становить не менше 4 для всіх виділених клінічних ізолятів. Високої клінічної ефективності слід очікувати при застосуванні пронтосану, антисептику, що містить 0,1% полігексаніду, при лікуванні інфекцій, спричинених золотистим стафілококом, ентеробактером та акінетобактеріями. Незначна частина клінічних ізолятів *K.pneumoniae* (2,3%) та *P.aeruginosa* (2%) мають можливість уникати протимікробного впливу пронтосану, оскільки ІАА для цієї частини виділених штамів менше 4. Ефективність застосування мрамістину для локального протимікробного впливу на збудники інфекційних ускладнень становить 91% тільки у разі спричинення інфекції ентеробактером, в той час як у випадку етіологічної ролі *S. aureus*, *K.pneumoniae* або *A. baumannii* у розвитку інфекційного процесу лікувальна дія

мірамістину очікувано буде спостерігатись у 68,8%, 53,5% або 63,2% випадків, відповідно. На підставі запропонованих критеріїв слід очікувати високої клінічної ефективності декасану щодо інфекцій респіраторної системи, викликаних *S. aureus*, *Enterobacter* spp. *A. baumannii*, оскільки для усіх виділених штамів цих видів індекс активності декасану перевищує пороговий рівень.

Враховуючи наукові дослідження, що вказують на позитивний ефект поєднаного використання антибіотиків та антисептиків у боротьбі з резистентними мікроорганізмами, нами був досліджений комбінований вплив антисептика декасану, як найбільш ефективного, з антибіотиками у лікуванні ВАП [149 – 151]. За результатами дослідження, в присутності суббактеріостатичних концентрацій декасану чутливість резистентних ізолятів *P. aeruginosa* до антибіотиків достовірно зростала в середньому в 5,4-6,9 рази до взятих для дослідження бета-лактамів, в 4,6 - 5,2 рази – до фторхінолонів та в 6,3 рази до амікацину ($p \leq 0,01$). Подібну закономірність прослідковували при дослідженні комбінованого впливу декасану з антибіотиками щодо інших домінуючих збудників респіраторних інфекцій у тяжкохворих. В присутності декасану МІК антибіотиків щодо *A. baumannii* достовірно зменшувались в 8,2 та 7,1 рази ($p \leq 0,05$). Нами зафіксоване найбільш істотне підвищення чутливості *S. aureus* до антибіотиків амікацину та цефеперазон/сульбактаму, мінімальні інгібуючі концентрації яких зменшувались в 57,7 рази, а також до фторхінолону левофлоксацину, до якого чутливість зростала в середньому в 54,5 рази при поєднанні з дією декасану (0,02 % ДКМ). Таким чином, нами доведено, що чутливість резистентних до антибіотиків збудників респіраторних інфекцій у важкохворих достовірно підвищується при визначенні дії антибіотика в поживних середовищах, які містили суббактеріостатичні концентрації декасану, що доводить синергічний вплив антисептика декаметоксину на протимікробну дію антибіотиків різних хімічних класів. Даний синергичний ефект імовірно

пов'язаний з механізмом дії декаметоксину на бактеріальну клітину, підвищуючи її проникність для антибіотика у подальшому [82, 84].

Очевидним є той факт, що інгаляційне застосування антимікробних засобів є ефективною стратегією у лікуванні інфекційних захворювань органів дихання. Попередні дослідження доводять, що інгаляційна антибактеріальна терапія забезпечує швидку доставку високих концентрацій препаратів безпосередньо до трахеобронхіального дерева, паренхіми легень та біоплівки на поверхні трахеї чи інтубаційної трубки, за її наявності [152]. На сьогодні вже відомі результати клінічних випробувань інгаляційного застосування антибіотиків при ВАП у критичних хворих [110, 153]. Проте, враховуючи результати лабораторних досліджень, проведених нами, перспективними препаратами на шляху боротьби з мультирезистентними збудниками можуть слугувати антисептики [113-115, 117, 121-125].

У зв'язку з цим, нами було досліджено ефективність інгаляційного застосування декаметоксину при експериментальних моделях респіраторних бактеріальних інфекцій у мишей. Встановлено, що інтраназальне введення антисептику декаметоксину сприяло зниженню летальності при моделюванні у тварин ацинетобактерної інфекції із 42 % до 25 % , при стафілоковій інфекції – з 57% до 27% (більш як вдвічі). Загалом, в ході дослідження зафіксовано збільшення тривалості життя експериментальних тварин на 2-3 дні при інтраназальному введенні антисептика, у порівнянні з контрольною групою мишей. Ефективність інгаляційного введення декаметоксину мишам із стафілококвою та ацинетобактерною інфекцією органів дихання підтверджували і динаміка зовнішнього огляду експериментальних мишей, показники втрати маси тіла та бактеріального навантаження в легенях померлих тварин. Так, встановлено, що рівень мікробного навантаження у легенях мишей, інфікованих *A.baumannii* на 5-ту добу дослідження складав $1,8 \pm 0,4 \times 10^4$ КУО/г, в той час як при інгаляційного введенні декаметоксину цей показник інфікованих тварин становив

$2,4 \pm 0,2 \times 10^2$ КУО/г. Нами виявлена подібна закономірність і в групах тварин, інфікованих золотистим стафілококом. При інгаляційному застосуванні декаметоксину рівень бактеріального навантаження *S. aureus* у легенях був $1,0 \pm 0,2 \times 10^2$ КУО/г, порівняно з рівнем бактерій $2,0 \pm 0,4 \times 10^4$ КУО/г у групі мишей без лікування.

Дані результати дослідження відкривають широкі перспективи у лікуванні інфекційних ускладнень органів дихання у тяжкохворих, що викликані антибіотикорезистентними мікроорганізмами. Більше того, антисептик декаметоксин дозволений для інгаляційного застосування. Результати наукових досліджень українських вчених доводять його ефективність при загостреннях бронхіальної астми, хронічного бронхіту, вірусних інфекціях респіраторної системи та негоспітальних інфекціях нижніх дихальних шляхів [89, 154, 155].

Враховуючи вищевказане, антисептик декаметоксин був нами введений до схеми комплексного лікування тяжко хворих з інфекційними ускладненнями органів дихання. Нами підтверджено ефективність інгаляційного застосування декаметоксину шляхом оцінки клінічних показників пацієнтів. Так, явища ціанозу зникали, починаючи із 36 год після початку проведення інгаляційного застосування 0,02 % ДКМ на фоні системної антибіотикотерапії діагностованих інфекційних ускладнень дихальних шляхів, пов'язаних з ШВЛ, у дослідній групі важкообпечених та з 48 год – у групі контролю, де використовували лише стандартну системну антимікробну терапію. Слід відмітити, що перкуторна картина притуплення над ділянкою нижніх відділів легень знижувалася з 3-ї доби спостереження серед пацієнтів, яким проводилося інгаляційне введення ДКМ, при чому у контрольній групі, подібні зміни відбувалися на 7-му добу від початку терапії респіраторного ускладнення, асоційованого з ШВЛ. Крім того через 48 год від призначення схеми антимікробної терапії націленої на усунення інфекційного процесу у органах дихання, що з'вилися після і/або підчас проведення тривалої ШВЛ температура тіла мала статистично значуще зниження на $0,8^{\circ}\text{C}$ за умов

інгаляційного введення 0,02 % ДКМ, порівняно зі значенням до початку лікування. Впродовж усього періоду спостереження доведено поступове зниження кількості мокроти, якщо виділялась із інтубаційної трубки і/або дихальних шляхів при санації, чи кашлю, причому видиме зменшення кількості мокроти у пацієнтів 1-ої групи спостерігали з 3-ої доби від початку цілеспрямованої антимікробної терапії з використанням інгаляційного введення ДКМ, а у пацієнтів групи контролю – з 5-ої доби спостереження. Встановлено статистично значуще підвищення сатурації O_2 крові у пацієнтів, які отримували інгаляційно декасан, починаючи з 48 год після початку такої терапії (на 9,9%). Варто відмітити, що починаючи із 36 год після початку прицільного лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання у основній досліджуваній групі показник сатурації O_2 крові достовірно перевищував відповідний показник у пацієнтів, до яких застосовували стандартний протокол лікування інфекційно-запальних ускладнень дихальних шляхів.

Крім того, ефективність інгаляційного застосування ДКМ в складі комплексного лікування критичних хворих з респіраторними ускладненнями підтверджували результати дослідження рівня ериптозу у динаміці. Аналіз гістограм прямого розсіювання (FSC) суспензій еритроцитів, отриманих від пацієнтів з різними режимами лікування, дозволив ідентифікувати популяції зморщених клітин, що характеризуються низьким FSC сигналом. Протягом усього періоду лікування показники ериптозу в обох групах пацієнтів знижувалися. Проте, порівнюючи ефективність схем лікування, важливо підкреслити, що введення додатково розпиленого 0,02% ДКМ статистично значуще знизило значення середньої інтенсивності флуоресценції відсотка клітин з невеликими об'ємами та анексину V-FITC після 96 год лікування в порівнянні зі звичайною схемою системної антимікробної терапії.

Результати клінічного спостереження за пацієнтами із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів, пов'язаних з респіраторною підтримкою на тлі

опікової травми, які були переведені на штучну вентиляцію легень підтверджують позитивне клінічне значення використання в протоколі стандартного лікування 0,02 % розчину на основі ДКМ (декасан) шляхом прицільного введення за допомогою інгаляцій [126-130, 133].

Отже, на основі проведених мікробіологічних досліджень можна зробити висновок про домінуючу роль грамнегативних паличок у етіології інфекційних респіраторних ускладнень у тяжкохворих, при чому більшість із них виявляють ознаки резистентності принаймні до однієї групи антибіотиків. Результатами дослідження доведено високу ефективність антисептика ДКМ щодо досліджуваних ізолятів мікроорганізмів та, навіть, ефект потенціювання ефективності антибіотиків щодо них.

Експериментальні дослідження довели ефективність інгаляційного застосування декаметоксину при стафілококовій та ацінетобактерній респіраторній інфекції у тварин. А клінічні показники під час спостереження за пацієнтами за умови розвитку інфекційних ускладнень органів дихання, пов'язаних з ШВЛ, вказували на позитивний лікувальний ефект ДКМ шляхом інгаляційного, порівняно з показниками осіб, лікування яких проводили згідно стандартного протоколу.

З цього випливає, що результати мікробіологічних, експериментальних та лабораторних, клінічних досліджень обґрунтовують ефективність застосування декаметоксину у комплексному лікуванні тяжкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання та відкривають нові перспективи на шляху їх профілактики.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення й нове експериментально-клінічне обґрунтування вирішення актуальної наукової задачі – підвищення ефективності лікування важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних із наданням медичної допомоги, шляхом мікробіологічного, експериментального, клінічного обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів.

1. На підставі 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%).

2. Умовно-патогенні мікроорганізми, які колонізують дихальні шляхи тяжкохворих пацієнтів, проявляють варіабельну чутливість до антибіотиків, зокрема (37,3%) *Pseudomonas* spp. зберігають чутливість до піперациліну/тазобактаму, (0,0% - 41,2%) ізолятів - до усіх цефалоспоринів. Резистентність серед *P. aeruginosa* до фторхінолонів становить (76,5%), до карбапенемів (58,8% - 74,5%). Резистентність до ампіциліну розвивається у 100% досліджуваних культур *K. pneumoniae*, до цефалоспоринів – у (88,4% - 97,7%) ізолятів, до фторхінолонів – (97,7-100%) досліджуваних культур. Встановлено посередню активність карбапенемів щодо *Klebsiella* spp., резистентність до яких коливається в межах (67,4-72,2%). Частки резистентних ізолятів роду *Acinetobacter* до ампіциліну/сульбактаму та піперациліну/тазобактаму складають (76,3% та 100,0%), до фторхінолонів – (100,0% та 97,4%), чутливість до

цефалоспоринів складає (0,0%). Відсоток резистентних представників роду *Acinetobacter* до карбапенемів знаходиться у межах 60,0%. Рівень резистентності *Enterobacter* spp. до β -лактамних антибіотиків становить (45,5% - 81,8%), до усіх фторхінолонів (90,9%), до карбапенемів (27,3% - 36,4%).

3. Найчастішими продуцентами інтегрон-кодованої метало- β -лактамази класу В, є представники родів *Pseudomonas* (49,0%) та *Klebsiella* (44,2%), що несуть ген *bla_{VIM}*. Генетично-детермінована продукція оксациліназної групи β -лактамаз класу D притаманна *K. pneumoniae* (32,6% та 44,2%). Відсоток ізолятів *P. aeruginosa*, *A. baumannii* та *Enterobacter* spp., у яких виявляють гени *bla_{OXA-23}* становить (9,1-11,8%), в той час як відсоток носіїв гену *bla_{OXA-40}* складає (10,5-18,2%).

4. Клінічні штами *S. aureus* мають найвищу чутливість до декаметоксину (МІК $8,5 \pm 2,26$ мкг/мл) та хлоргексидину біглюконату (МІК $12,4 \pm 3,90$ мкг/мл). Бактерицидна дія мірамістину ($34,7 \pm 4,72$ мкг/мл), хлоргексидину біглюконату ($34,8 \pm 4,64$ мкг/мл) та полігексаніду ($35,5 \pm 5,61$ мкг/мл) щодо клінічних ізолятів роду *Enterobacter* перевищують відповідний показник декаметоксину ($19,3 \pm 1,9$ мкг/мл) в 1,8 разів ($p \leq 0,05$). МІК хлоргексидину ($39,9 \pm 6,23$ мкг/мл), полігексаніду ($50,3 \pm 7,70$ мкг/мл) та октенідину ($55,3 \pm 6,26$ мкг/мл) щодо *A. baumannii* перевищують відповідний показник для декаметоксину ($20,9 \pm 2,74$ мкг/мл) в 1,9, 2,4 та 2,6 разів, відповідно. Мінімальні бактерицидні концентрації октенідину ($111,5 \pm 9,56$ мкг/мл), хлоргексидину ($127,6 \pm 10,24$ мкг/мл) та полігексаніду ($134,2 \pm 15,14$ мкг/мл) щодо *P. aeruginosa* достовірно перевищували МБЦК декаметоксину ($81,8 \pm 3,67$ мкг/мл).

5. Клінічні штами золотистого стафілококу у присутності суббактеріостатичних концентрацій декаметоксину відновлюють фенотипову чутливість до амоксициліну/клавуланату, меропенему та змінюють категорію із стійких до антибіотика на чутливих при підвищеній експозиції у випадку застосування захищених пеніцилінів та цефтріаксону. Декаметоксин в

суббактеріостатичних дозах достовірно підвищує чутливість *P. aeruginosa* та *A. baumannii* до основних антипсевдомонадних антибіотиків в 4,6 - 7 разів та 5,3-8,2 разів, відповідно. Клінічні штами *K. pneumoniae* підвищують свою чутливість до антибіотиків в 2,2-4,6 разів в середовищах із суббактеріостатичними концентраціями декаметоксину.

6. Інгаляційне введення антисептика декаметоксину сприяє зниженню летальності при експериментальному моделюванні ацинетобактерної інфекції із 42 % до 25 % , при стафілоковій інфекції - з 57 % до 27 %. Рівень мікробного навантаження у легенях мишей, інфікованих *A.baumannii* на 5-ту добу дослідження складає $1,8 \pm 0,4 \times 10^4$ КУО/г, в той час як при інгаляційному введенні декаметоксину цей показник інфікованих тварин становить $2,4 \pm 0,2 \times 10^2$ КУО/г. При інгаляційному застосуванні декаметоксину рівень бактеріального навантаження *S. aureus* у легенях лабораторних тварин знаходиться в межах $1,0 \pm 0,2 \times 10^2$ КУО/г, у порівнянні з рівнем бактерій $2,0 \pm 0,4 \times 10^4$ КУО/г у групі мишей без лікування, а також супроводжувалось відповідною позитивними гістологічними змінами зменшенням запальної реакції тканини легень, помірною гістіоцитарною реакцією, відсутністю виражених розладів кровообігу та ознак бронхоспазму на 5 добу лікування.

7. Результати клінічного спостереження за пацієнтами з інфекційними ускладненнями дихальних шляхів на тлі опікової травми, які знаходились на штучній вентиляції легень, підтверджують позитивне клінічне значення використання в протоколі стандартного лікування 0,02 % розчину декаметоксину за допомогою цілеспрямованого інгаляційного введення, що забезпечує достовірно раннє зниження температура тіла (через 48 год від початку проведення відповідної схеми антимікробної терапії), порівняно зі значенням до початку лікування. Позитивна клінічна динаміка характеризується статистично значущим підвищенням сатурації O_2 крові (через 48 год – на 9,9%), видимим зменшенням кількості мокротиння у пацієнтів, починаючи з 3-ої доби лікування, статистично

значущим зниженням сукупності трьох основних показників ериптозу в т.ч зменшенням ознак оксидативного стресу еритроцитів (через 96 год, $p < 0,001$) у пацієнтів при спрямованому інгаляційному застосуванні декаметоксину безпосередньо у вогнищі інфекційного запалення, порівняно зі звичайною схемою системної антимікробної терапії інфекційних ускладнень органів дихання, пов'язаних з наданням медичної допомоги.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У комплексному обстеженні пацієнтів із інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних з наданням медичної допомоги на етапах їх лікування доцільно проводити мікробіологічне дослідження якісного і кількісного складу мікробіоти у вогнищі інфекційного запалення, з визначенням домінуючих мікроорганізмів як потенційних збудників інфекційних ускладнень серед важко хворих.

2. Враховуючи зростання кількості антибіотикорезистентних збудників інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги, обґрунтованим для оптимізації стратегії раціональних схем лікування хворих з інфекційними ускладненнями дихальних шляхів є мікробіологічний моніторинг антибіотико- та антисептикочутливості клінічних ізолятів мікроорганізмів з проведенням безперервного аналізу цих показників в динаміці в межах конкретного лікувального закладу.

3. На основі результатів всебічного мікробіологічного, експериментального, клінічного дослідження спрямованого інгаляційного застосування антисептичного лікарського препарату декаметоксину доведено його високу ефективність щодо провідних умовно-патогенних збудників (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *Enterobacter* spp., *S. aureus*), що дозволяє рекомендувати застосування лікарського засобу декаметоксину у формі розчину (0,2 мг/мл) (промислова назва “Декасан”; реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01 затверджене наказом МОЗ України від 22.12.2016 р. № 1391) шляхом цілеспрямованого інгаляційного введення за допомогою небулайзера впродовж 15 хв кожні 8 год (до 10 діб) в комплексній програмі лікування пацієнтів із інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаних з наданням медичної допомоги.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Martinez-Reviejo, R., Tejada, S., Jansson, M., Ruiz-Spinelli, A., Ramirez-Estrada, S., Ege, D., Vieceli, T., Maertens, B., Blot, S., & Rello, J. (2023). Prevention of ventilator-associated pneumonia through care bundles: A systematic review and meta-analysis. *Journal of intensive medicine*, 3(4), 352–364. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2023.04.004>
2. Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. *Crit Care Clin.* 2017 Apr;33(2):277-292. doi: [10.1016/j.ccc.2016.12.009](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.009). Epub 2017 Jan 18. PMID: 28284295; PMCID: PMC7127414.
3. Zimlichman, E., Henderson, D., Tamir, O., Franz, C., Song, P., Yamin, C. K., Keohane, C., Denham, C. R., & Bates, D. W. (2013). Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA internal medicine*, 173(22), 2039–2046. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.9763>
4. Martin-Loeches I, Torres A. Hospital-Acquired Pneumonia/Ventilator-Associated Pneumonia after Guidelines. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022 Apr;43(2):173-174. doi: [10.1055/s-0042-1742463](https://doi.org/10.1055/s-0042-1742463). Epub 2022 Jan 21. PMID: 35062037.
5. Bassi GL, Ferrer M, Marti JD, Comaru T, Torres A. Ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014 Aug;35(4):469-81. doi: [10.1055/s-0034-1384752](https://doi.org/10.1055/s-0034-1384752). Epub 2014 Aug 11. PMID: 25111643.
6. Jean SS, Chang YC, Lin WC, Lee WS, Hsueh PR, Hsu CW. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia. *J Clin Med.* 2020 Jan 19;9(1):275. doi: [10.3390/jcm9010275](https://doi.org/10.3390/jcm9010275). PMID: 31963877; PMCID: PMC7019939.

7. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, Paterson DL, Walker MJ. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020 May 13;33(3):e00181-19. doi: [10.1128/CMR.00181-19](https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19). PMID: 32404435; PMCID: PMC7227449.
8. World Health Organization. 2017. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1. Accessed 12 November 2023.
9. Sommer MOA, Munck C, Toft-Kehler RV, Andersson DI. 2017. Prediction of antibiotic resistance: time for a new preclinical paradigm? *Nat Rev Microbiol* 15:689–696. doi: [10.1038/nrmicro.2017.75](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.75)
10. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. 2019. AURA 2019. Third Australian report on antimicrobial use and resistance in human health. <https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/2019-06/AURA-2019-Report.pdf>. Accessed 8 November 2023.
11. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. 2019. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf>. Accessed 10 December 2023.
12. Dobakhti, F., Zargar, A., & Naghibi, T. (2023). The Impact of Chlorhexidine Mucoadhesive Gel in the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *Bulletin of emergency and trauma*, 11(1), 26–31. <https://doi.org/10.30476/BEAT.2023.97509.1406>
13. Boyce JM. Quaternary ammonium disinfectants and antiseptics: tolerance, resistance and potential impact on antibiotic resistance. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2023 Apr 13;12(1):32. doi: [10.1186/s13756-023-01241-z](https://doi.org/10.1186/s13756-023-01241-z). PMID: 37055844; PMCID: PMC10099023.

14. Hora PI. Increased use of quaternary ammonium compounds during SARS-CoV-2 pandemic and beyond: consideration of environmental implications. *Environ Sci Technol Lett*. 2020;7:622–31. doi: 10.1021/acs.estlett.0c00437.

15. Hrubec TC, Seguin RP, Xu L, et al. Altered toxicological endpoints in humans from common quaternary ammonium compound disinfectant exposure. *Toxicol Rep*. 2021;8:646–56. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.03.006.

16. Association Practice guidelines Mosier, M. J., & Pham, T. N. (2009). American Burn Association Practice guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in burn patients. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association*, 30(6), 910–928. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181bfb68f>.

17. Burn patients with infection-related ventilator associated complications have worse outcomes compared to those without ventilator associated events. *American journal of surgery*, 215(4), 678–681. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2017.10.034>.

18. Palmer, L. B., & Smaldone, G. C. (2022). The unfulfilled promise of inhaled therapy in ventilator-associated infections: Where do we go from here?. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 35(1), 11-24. <https://doi.org/10.1089/jamp.2021.0023>.

19. Myrianthefs, P., Zakyntinos, G. E., Tsolaki, V., & Makris, D. (2023). Aerosolized antibiotics to manage ventilator-associated infections: A Comprehensive Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 12(5), 801. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050801>.

20. Di Pasquale, M., Ferrer, M., Esperatti, M., Crisafulli, E., Giunta, V., Li Bassi, G. ... & Torres, A. (2014). Assessment of severity of ICU-acquired pneumonia and association with etiology. *Critical care medicine*, 42(2), 303-312. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a272a2>.

21. Huang, Y., Jiao, Y., Zhang, J., Xu, J., Cheng, Q., Li, Y. ... & Qu, J. (2018). Microbial etiology and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia: A

multicenter retrospective study in Shanghai. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 67(2), 146-152. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy686>.

22. Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D. A., Palmer, L. B. ... & Brozek, J. L. (2016). Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(5), 61-111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>.

23. Lynch, J. P., 3rd, & Zhanel, G. G. (2022). Pseudomonas aeruginosa pneumonia: Evolution of antimicrobial resistance and implications for therapy. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 43(2), 191-218. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740109>.

24. Vandenesch, F., Naimi, T., Enright, M. C., Lina, G., Nimmo, G. R., Heffernan, H. ... Etienne, J. (2003). Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerging infectious diseases*, 9(8), 978-984. <https://doi.org/10.3201/eid0908.030089>.

25. Bagheri-Nesami, M., Rafiei, A., Eslami, G. et al. (2016). Assessment of extended-spectrum β -lactamases and integrons among Enterobacteriaceae in device-associated infections: multicenter study in north of Iran. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 5, 52. <https://doi.org/10.1186/s13756-016-0143-2>

26. Papanikolopoulou, A., Maltezou, H. C., Stoupis, A., Pangalis, A., Kouroumpetis, C., Chronopoulou, G.... & Kantzanou, M. (2022). Ventilator-associated pneumonia, multidrug-resistant bacteremia and infection control interventions in an intensive care unit: Analysis of six-year time-series data. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(8), 1128. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081128>.

27. Delisle, M. S., Williamson, D. R., Albert, M., Perreault, M. M., Jiang, X., Day, A. G., & Heyland, D. K. (2011). Impact of *Candida* species on clinical outcomes in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Canadian respiratory journal*, *18*(3), 131-136. <https://doi.org/10.1155/2011/827692>.

28. Rodrigues, M. E., Lopes, S. P., Pereira, C. R., Azevedo, N. F., Lourenço, A., Henriques, M., & Pereira, M. O. (2017). Polymicrobial ventilator-associated pneumonia: fighting in vitro *Candida albicans*-*Pseudomonas aeruginosa* biofilms with antifungal-antibacterial combination therapy. *PloS one*, *12*(1), e0170433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170433>.

29. Timsit, J. F., Schwebel, C., Styfalova, L., Cornet, M., Poirier, P., Forrestier, C. ... & Souweine, B. (2019). Impact of bronchial colonization with *Candida* spp. on the risk of bacterial ventilator-associated pneumonia in the ICU: the FUNGIBACT prospective cohort study. *Intensive care medicine*, *45*(6), 834-843. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05622-0>.

30. Tipping, C. J., Harrold, M., Holland, A., Romero, L., Nisbet, T., & Hodgson, C. L. (2017). The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive care medicine*, *43*(2), 171-183. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4612-0>.

31. Pileggi, C., Mascaro, V., Bianco, A., Nobile, C. G. A., & Pavia, M. (2018). Ventilator bundle and its effects on mortality among ICU patients: A Meta-Analysis. *Critical care medicine*, *46*(7), 1167-1174. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000003136>

32. Alecrim, R. X., Taminato, M., Belasco, A., Longo, M. C. B., Kusahara, D. M., & Fram, D. (2019). Strategies for preventing ventilator-associated pneumonia: an integrative review. *Revista brasileira de enfermagem*, *72*(2), 521-530. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0473>.

33. Koerner, R. J. (1997). Contribution of endotracheal tubes to the pathogenesis of ventilator-associated pneumonia. *The Journal of hospital infection*, 35(2), 83-89. [https://doi.org/10.1016/s0195-6701\(97\)90096-7](https://doi.org/10.1016/s0195-6701(97)90096-7).

34. Philippart, F., Gaudry, S., Quinquis, L., Lau, N., Ouanes, I., Touati, S. ... & TOP-Cuff Study Group (2015). Randomized intubation with polyurethane or conical cuffs to prevent pneumonia in ventilated patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 191(6), 637-645. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1398OC>.

35. Deem, S., Yanez, D., Sissons-Ross, L., Broeckel, J. A., Daniel, S., & Treggiari, M. (2016). Randomized pilot trial of two modified endotracheal tubes to prevent ventilator-associated pneumonia. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(1), 72-80. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201506-346OC>.

36. Maertens, B., Blot, K., & Blot, S. (2018). Prevention of ventilator-associated and early postoperative pneumonia through tapered endotracheal tube cuffs: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical care medicine*, 46(2), 316-323. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002889>.

37. Letvin, A., Kremer, P., Silver, P. C., Samih, N., Reed-Watts, P., & Kollef, M. H. (2018). Frequent versus infrequent monitoring of endotracheal tube cuff pressures. *Respiratory care*, 63(5), 495-501. <https://doi.org/10.4187/respcare.05926>.

38. Saint, S., Greene, M. T., Fowler, K. E., Ratz, D., Patel, P. K., Meddings, J., & Krein, S. L. (2019). What US hospitals are currently doing to prevent common device-associated infections: results from a national survey. *BMJ quality & safety*, 28(9), 741-749. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2018-009111>.

39. Li Bassi, G., Panigada, M., Ranzani, O. T., Zanella, A., Berra, L., Cressoni, M. ... & Babel, J. (2017). Randomized, multicenter trial of lateral Trendelenburg versus semirecumbent body position for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine*, 43(11), 1572-1584. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4858-1>.

40. Tsarev A. (2022). Effect of Oropharyngeal Decontamination by Dekasan for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. *Emergency Medicine*, (5.76), 57–61. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.76.2016.76435>
41. Garrido, L., Lyra, P., Rodrigues, J., Viana, J., Mendes, J. J., & Barroso, H. (2023). Revisiting oral antiseptics, microorganism targets and effectiveness. *Journal of personalized medicine*, 13(9), 1332. <https://doi.org/10.3390/jpm13091332>.
42. Veitz-Keenan, A., & Ferraiolo, D. M. (2017). Oral care with chlorhexidine seems effective for reducing the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Evidence-based dentistry*, 18(4), 113–114. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401272>.
43. Zhao, T., Wu, X., Zhang, Q., Li, C., Worthington, H. V., & Hua, F. (2020). Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD008367. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008367.pub4>.
44. Dale, C. M., Rose, L., Carbone, S., Smith, O. M., Burry, L., Fan, E. ... & Cuthbertson, B. H. (2019). Protocol for a multi-centered, stepped wedge, cluster randomized controlled trial of the de-adoption of oral chlorhexidine prophylaxis and implementation of an oral care bundle for mechanically ventilated critically ill patients: the CHORAL study. *Trials*, 20(1), 603. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3673-0>.
45. Deschepper, M., Waegeman, W., Eeckloo, K., Vogelaers, D., & Blot, S. (2018). Effects of chlorhexidine gluconate oral care on hospital mortality: a hospital-wide, observational cohort study. *Intensive care medicine*, 44(7), 1017-1026. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5171-3>.
46. Klompas, M., Speck, K., Howell, M. D., Greene, L. R., & Berenholtz, S. M. (2014). Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 174(5), 751-761. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.359>.
47. Emami Zeydi, A., Parvizi, A., Haddadi, S., Karkhah, S., Hosseini, S. J., Mollaei, A. ... & Dehghanzadeh, S. (2023). Effect of oral care with povidone-iodine in

the prevention of ventilator-associated pneumonia; A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of academic emergency medicine*, 11(1), e31. <https://doi.org/10.22037/aaem.v11i1.1874>.

48. Eggers, M., Koburger-Janssen, T., Ward, L. S., Newby, C., & Müller, S. (2018). Bactericidal and virucidal activity of povidone-iodine and chlorhexidine gluconate cleansers in an in vivo hand hygiene clinical simulation study. *Infectious diseases and therapy*, 7(2), 235-247. <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0202-5>.

49. Chen, S., Chen, J. W., Guo, B., & Xu, C. C. (2020). Preoperative antisepsis with chlorhexidine versus povidone-iodine for the prevention of surgical site infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *World journal of surgery*, 44(5), 1412-1424. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05384-7>.

50. Minozzi, S., Pifferi, S., Brazzi, L., Pecoraro, V., Montrucchio, G., & D'Amico, R. (2021). Topical antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving mechanical ventilation. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD000022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000022.pub4>.

51. Schultz, M. J., & Haas, L. E. (2011). Antibiotics or probiotics as preventive measures against ventilator-associated pneumonia: a literature review. *Critical care (London, England)*, 15(1), R18. <https://doi.org/10.1186/cc9963>.

52. Pileggi, C., Bianco, A., Flotta, D., Nobile, C. G., & Pavia, M. (2011). Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: A meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Critical care (London, England)*, 15(3), 155. <https://doi.org/10.1186/cc10285>.

53. Santacruz, C. A., Pereira, A. J., Celis, E., & Vincent, J. L. (2019). Which multicenter randomized controlled trials in critical care medicine have shown reduced mortality? A Systematic Review. *Critical care medicine*, 47(12), 1680-1691. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004000>.

54. Plantinga, N. L., de Smet, A. M. G. A., Oostdijk, E. A. N., de Jonge, E., Camus, C., Krueger, W. A. ... & Bonten, M. J. M. (2018). Selective digestive and oropharyngeal decontamination in medical and surgical ICU patients: individual patient data meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 24(5), 505-513. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.019>.

55. Hurley, J. (2023). Indirect (herd) effects of topical antibiotic prophylaxis and oral care versus non-antimicrobial methods increase mortality among ICU patients: realigning Cochrane review data to emulate a three-tier cluster randomised trial. *BMJ open*, 13(11), 064256. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064256>

56. Leone, M., Bouadma, L., Bouhemad, B., Brissaud, O., Dauger, S., Gibot, S. ... Velly, L. (2018). Brief summary of French guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia in ICU. *Annals of intensive care*, 8(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0444-0>.

57. Torres, A., Niederman, M. S., Chastre, J., Ewig, S., Fernandez-Vandellos, P., Hanberger, H. ... & Wunderink, R. (2017). International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *The European respiratory journal*, 50(3), 1700582. <https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>.

58. Luyt, C. E., Bréchet, N., Trouillet, J. L., & Chastre, J. (2014). Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Critical care (London, England)*, 18(5), 480. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0480-6>

59. Fullston, E. F., Doyle, M. J., Higgins, M. F., & Knowles, S. J. (2019). Clinical impact of rapid polymerase chain reaction (PCR) test for group B Streptococcus (GBS)

in term women with ruptured membranes. *Irish journal of medical science*, 188(4), 1269-1274. <https://doi.org/10.1007/s11845-019-01977-x>.

60. Chen, T., Zhang, L., Huang, W., Zong, H., Li, Q., Zheng, Y. ... & Liu, P. (2023). Detection of pathogens and antimicrobial resistance genes in ventilator-associated pneumonia by metagenomic next-generation sequencing approach. *Infection and drug resistance*, 16, 923-936. <https://doi.org/10.2147/IDR.S397755>

61. Jamal, W., Al Roomi, E., AbdulAziz, L. R., & Rotimi, V. O. (2014). Evaluation of Curetis Unyvero, a multiplex PCR-based testing system, for rapid detection of bacteria and antibiotic resistance and impact of the assay on management of severe nosocomial pneumonia. *Journal of clinical microbiology*, 52(7), 2487–2492. <https://doi.org/10.1128/JCM.00325-14>.

62. Papan, C., Meyer-Buehn, M., Laniado, G., Nicolai, T., Griese, M., & Huebner, J. (2018). Assessment of the multiplex PCR-based assay Unyvero pneumonia application for detection of bacterial pathogens and antibiotic resistance genes in children and neonates. *Infection*, 46(2), 189-196. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1088-y>.

63. Razazi, K., Mekontso Dessap, A., Carteaux, G., Jansen, C., Decousser, J. W., de Prost, N., & Brun-Buisson, C. (2017). Frequency, associated factors and outcome of multi-drug-resistant intensive care unit-acquired pneumonia among patients colonized with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Annals of intensive care*, 7(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0283-4>.

64. Barbier, F., Bailly, S., Schwebel, C., Papazian, L., Azoulay, É., Kallel, H. ... & OUTCOMEREA Study Group (2018). Infection-related ventilator-associated complications in ICU patients colonised with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Intensive care medicine*, 44(5), 616-626. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5154-4>.

65. Dimelow, R., Wright, J. G., MacPherson, M., Newell, P., & Das, S. (2018). Population Pharmacokinetic Modelling of Ceftazidime and Avibactam in the Plasma

and Epithelial Lining Fluid of Healthy Volunteers. *Drugs in R&D*, 18(3), 221-230. <https://doi.org/10.1007/s40268-018-0241-0>.

66. Xiao, A. J., Miller, B. W., Huntington, J. A., & Nicolau, D. P. (2016). Ceftolozane/tazobactam pharmacokinetic/pharmacodynamic-derived dose justification for phase 3 studies in patients with nosocomial pneumonia. *Journal of clinical pharmacology*, 56(1), 56-66. <https://doi.org/10.1002/jcph.566>.

67. Khilnani, G. C., Zirpe, K., Hadda, V., Mehta, Y., Madan, K., Kulkarni, A. ... & Bhattacharya, P. (2019). Guidelines for antibiotic prescription in intensive care unit. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 23(Suppl 1), 1-63. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23101>.

68. Rello, J., Solé-Lleonart, C., Rouby, J. J., Chastre, J., Blot, S., Poulakou, G. ... & Roberts, J. A. (2017). Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(9), 629-639. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.04.011>.

69. Russell, C. J., Shiroishi, M. S., Siantz, E., Wu, B. W., & Patino, C. M. (2016). The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis: a systematic review. *BMC pulmonary medicine*, 16, 40. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0202-8>.

70. Palmer, L. B., & Smaldone, G. C. (2014). Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 189(10), 1225-1233. <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2161OC>.

71. Luyt, C. E., Hékimian, G., Bréchet, N., & Chastre, J. (2018). Aerosol therapy for pneumonia in the intensive care unit. *Clinics in chest medicine*, *39*(4), 823-836. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.08.005>.
72. Zampieri, F. G., Nassar, A. P., Jr, Gusmao-Flores, D., Taniguchi, L. U., Torres, A., & Ranzani, O. T. (2015). Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*, *19*(1), 150. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0868-y>.
73. Lu, Q., Yang, J., Liu, Z., Gutierrez, C., Aymard, G., Rouby, J. J., & Nebulized Antibiotics Study Group (2011). Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *184*(1), 106-115. <https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1894OC>.
74. Rouby, J. J., Bouhemad, B., Monsel, A., Brisson, H., Arbelot, C., Lu, Q., & Nebulized Antibiotics Study Group (2012). Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology*, *17*(6), 1364-1380. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182755d7a>.
75. Denis, J. B., Lehingue, S., Pauly, V., Cassir, N., Gainnier, M., Léone, M. ... & Papazian, L. (2019). Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and mortality in mechanically ventilated ICU patients. *American journal of infection control*, *47*(9), 1059-1064. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.02.030>.
76. Pérez, A., Gato, E., Pérez-Llarena, J., Fernández-Cuenca, F., Gude, M. J., Oviaño, M. ... Bou, G. (2019). High incidence of MDR and XDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, *74*(5), 1244-1252. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz030>.
77. Russo, A., Giuliano, S., Ceccarelli, G., Alessandri, F., Giordano, A., Brunetti, G., & Venditti, M. (2018). Comparison of septic shock due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* or *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing k.

pneumoniae in intensive care unit patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(6), 02562-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02562-17>.

78. Фещенко, Ю. І., & Гуменюк, М. І. (2010). Антисептичний препарат декасан у профілактиці та лікуванні місцевих гнійно-запальних уражень. *Український хіміотерапевтичний журнал*, 1(13), 65.

79. Декасан® / Державний реєстр лікарських засобів МОЗ України ; Реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01 від 22.12.2016 р.; Наказ № 1391.

80. Гуменюк, М. І., Гуменюк, Г. Л., & Опімах, С. Г. (2020). Ефективність декаметоксину проти складних вірусів, незалежно від їх антигенної будови: перспективи використання при сучасних вірусних захворюваннях дихальних шляхів. *Актуальна інсектологія*, 8(1), 25-33.

81. Палій, Г. К., Назарчук, О. А., Бобир, В. В., Гончар, О. О., Гридіна, Т. Л., Палій, Д. В., Коваленко, І. В., Буркот, В. М. (2015). Оцінка антибактеріальних та протигрибкових властивостей сучасних антисептиків. *Мікробіологія і біотехнологія*, 4; 67-74. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/MiB_2015_4_10

82. Ковальчук, В. П., Кондратюк, В. М., Фоміна, Н. С., & Коваленко, І. М. (2017). Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування антибіотиків і Декасану. *Медицина неотложных состояний*, 8(87), 39-42. doi: 10.22141/2224-0586.8.87.2017.121324.

83. Гончар О.О., Назарчук О.А., Палій Д.В., Коваленко І.В., Яцула О.В., & Буркот В.М. (2015). Дослідження дії декаметоксину та його лікарських форм на адгезію бактерій. *Світ медицини і біології*, 11 (4-2 (54)), 109-112.

84. Назарчук, О. А., Павлюк, С. В., Назарчук, Г. Г., Мруг, В. М., Дудар, А. О., Сорокоумова Л. К. (2020). Дослідження впливу комбінованого застосування антисептика декаметоксину і фторхінолонів на клінічні штами *S. aureus*. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 24 (1); 80-83.

85. Nazarchuk, O. A. (2017). Microbiological and molecular research of the resistance in gram-negative pathogens of infectious complications to carbapenem antibiotics, approaches to its combating. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 13 (3); 22-32.

86. Nazarchuk, O. A., Paliy, D. V. (2017). Substantiation of overcoming of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical strains by usage of decamethoxinum. *Annals of Mechnikovs Institute*, 2; 28-33.

87. Трохименко, О. П., Панчук, С. І., Гуменюк, М. І., & Дзюблик, І. В. (2013). Визначення *in vitro* віруліцидної дії декаметоксину на моделях простих і складних вірусів – як можливих тригерів інфекційного загострення бронхіальної астми. *Профілактична медицина*, 3-4(21), 78-84.

88. Гуменюк, М. І., Опімах, С. Г., Гуменюк, Г. Л., & Ігнат'єва В. І. (2019). Декаметоксин: допомога хворим з інфекційними загостреннями бронхіальної астми. *Український пульмонологічний журнал*, 2, 25-32.

89. Гуменюк, Г. Л., & Опімах, С. Г. (2020). Ефективність декаметоксину проти складних вірусів, незалежно від їх антигенної будови: перспективи використання при сучасних вірусних захворюваннях дихальних шляхів. *Актуальна інфектологія*, 8(1), 25-33.

90. Nazarchuk, O. A., Dmytriiev, D. V., & Dmytriiev, K. D. (2018). Clinical, microbiological research of the effectiveness of inhalation use of quaternary ammonium antiseptic in the prevention and treatment of infectious respiratory complications in critically ill patients. *Biomedical Research and Therapy*, 5(12), 2850-2862. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i12.504/>

91. Панчук, С. І., Гуменюк, М. І., & Ковальчук, В. П. (2014). Антимікробна активність декаметоксину щодо бактеріальних збудників інфекційного загострення бронхіальної астми. *Медицина транспорту України*, 1, С. 37-42.

92. World Medical Association. Ethics Unit. Declaration of Helsinki 2007. www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm.

93. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. European antimicrobial breakpoints. Basel: EUCAST, 2021. Available from: https://eucast.org/clinical_breakpoints/

94. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices — Part 1: Broth micro-dilution reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases. ISO 20776-1:2019, 2019. Available from: <https://www.iso.org/standard/70464.html>

95. De Socio GV, Rubbioni P, Botta D, Cenci E, Belati A, Paggi R, Pasticci MB, Mencacci A. Measurement and prediction of antimicrobial resistance in bloodstream infections by ESKAPE pathogens and Escherichia coli. J Glob Antimicrob Resist. 2019 Dec;19:154-160. doi: 10.1016/j.jgar.2019.05.013. Epub 2019 May 18. PMID: 31112804.

96. Denysko TV, Nazarchuk OA, Gruzevskyi O, Bahniuk NA, Dmytriiev DV, Chornopyschuk RM, Bebyk VV. In vitro evaluation of the antimicrobial activity of antiseptics against clinical Acinetobacter baumannii strains isolated from combat wounds. Front Microbiol. 2022 Oct 4;13:932467. doi: 10.3389/fmicb.2022.932467.

97. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 162290, Decamethoxine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Decamethoxine>. Accessed Jan. 5, 2024.

98. Мікробіологічне обґрунтування застосування антисептичних препаратів для профілактики та лікування інфекційно-запальних ускладнень одонтоімплантації [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07 / Фаустова Марія Олексіївна ; Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. - Вінниця, 2018. - 20 с. : рис.

99. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 72949, Miramistin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Miramistin>. Accessed Jan. 5, 2024.

100. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 9552079, Chlorhexidine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorhexidine>. Accessed Jan. 5, 2024.

101. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 51166, Octenidine hydrochloride. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Octenidine-hydrochloride>. Accessed Jan. 5, 2024.

102. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for , Polihexanide. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Polihexanide>. Accessed Jan. 5, 2024.

103. Real-time PCR handbook. [file:///H:/real-time-pcr-handbook-life-technologies-update-flr%20\(1\).pdf](file:///H:/real-time-pcr-handbook-life-technologies-update-flr%20(1).pdf)

104. Moosavian M, Rahimzadeh M. Molecular detection of metallo- β -lactamase genes, bla IMP-1, bla VIM-2 and bla SPM-1 in imipenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical specimens in teaching hospitals of Ahvaz, Iran. *Iran J Microbiol.* 2015 Feb;7(1):2-6.

105. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» №3447-IV від 21 лютого 2006 р. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>

106. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific. *Official Journal L 222, 24/08/1999 P. 0031 – 0037*

107. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. [(accessed on 30 June 2023)]; *Off. J. Eur. Union.* 2010 276:33–79. Available online: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>

108. Boulet C, Doerig CD, Carvalho TG. Manipulating Eryptosis of Human Red Blood Cells: A Novel Antimalarial Strategy? *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Nov 30;8:419. doi: 10.3389/fcimb.2018.00419. Erratum in: *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 Jan 14;8:455.

109. Lang F, Lang E, Föllner M. Physiology and pathophysiology of eryptosis. *Transfus Med Hemother.* 2012 Oct;39(5):308-14. doi: 10.1159/000342534.

110. 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> .

111. Онищенко А. И., Наконечная О. А., Ткаченко А. С., Корниенко Е. М., Горбач Т. В., Бондаренко В. А., Посохов Е. А., Дорошенко А. О. (2018). Исследование мембран эритроцитов при хроническом полипозном риносинусите методом флуоресцентных зондов. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 3 (1); 169-173.

112. 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) .

113. 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.103-105.

114. 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, 2021 – С. 509.*

115. 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.

116. 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.

117. 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.*

118. 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. *Lekarsky obzor*, 72(5), 217-223.

119. Nazarchuk, O., Nagaichuk, V., Bahniuk, N., Nazarchuk, H., Rymsha, O., Dobrovanov, O., Tulchynskyi, 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.

120. 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>.

121. 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/>.

122. 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 (February 26-27.02.2021/ Lublin, Republic of Poland. – 227-230.*

123. 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.

124. 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.

125. Bagnyuk, N. A., Nazarchuk, O. A., Babina, Y. M., Chornopyschuk, 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>.

126. 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).

127. 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. *Lekarsky obzor*, 72(6): 260-267.

128. 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. – P. 219-222. DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-038-4-61>.

129. 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.

130. 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.

131. 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.

132. 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/

133. 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.*

134. Samadani A, Wang T, van Zon K, Celi LA. VAP risk index: Early prediction and hospital phenotyping of ventilator-associated pneumonia using machine learning. *Artif Intell Med.* 2023 Dec;146:102715. doi: 10.1016/j.artmed.2023.102715. Epub 2023 Nov 11. PMID: 38042602.

135. Amador T, Saturnino S, Veloso A, Ziviani N. Early identification of ICU patients at risk of complications: Regularization based on robustness and stability of explanations. *Artif Intell Med.* 2022 Jun;128:102283. doi: 10.1016/j.artmed.2022.102283. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35534141.

136. Frondelius T, Atkova I, Miettunen J, Rello J, Jansson MM. Diagnostic and prognostic prediction models in ventilator-associated pneumonia: Systematic review and meta-analysis of prediction modelling studies. *J Crit Care.* 2022 Feb;67:44-56. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.10.001. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34673331.

137. Kreitmann L, Gaudet A, Nseir S. Ventilator-Associated Pneumonia in Immunosuppressed Patients. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Feb 20;12(2):413. doi: 10.3390/antibiotics12020413. PMID: 36830323; PMCID: PMC9952186.
138. Cillóniz C., Dominedò C., Torres A. An Overview of Guidelines for the Management of Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2019;32:656. doi: 10.1097/QCO.0000000000000596.
139. Luyt C.-E., Hékimian G., Koulenti D., Chastre J. Microbial Cause of ICU-Acquired Pneumonia: Hospital-Acquired Pneumonia versus Ventilator-Associated Pneumonia. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2018;24:332–338. doi: 10.1097/MCC.0000000000000526.
140. European Centre for Disease Prevention and Control . Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe 2018. ECDC; Stockholm, Sweden: 2019.
141. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023.
142. Jeon JH, Jang KM, Lee JH, Kang LW, Lee SH. Transmission of antibiotic resistance genes through mobile genetic elements in *Acinetobacter baumannii* and gene-transfer prevention. *Sci Total Environ.* 2023 Jan 20;857(Pt 2):159497. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.159497. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36257427.
143. Wang G, Zhao G, Chao X, Xie L, Wang H. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 28;17(17):6278. doi: 10.3390/ijerph17176278. PMID: 32872324; PMCID: PMC7503635.
144. Candan ED, Aksöz N. *Klebsiella pneumoniae*: characteristics of carbapenem resistance and virulence factors. *Acta Biochim Pol.* 2015;62(4):867-74. doi: 10.18388/abp.2015_1148. Epub 2015 Dec 4. PMID: 26637376.

145. Urmi UL, Nahar S, Rana M, Sultana F, Jahan N, Hossain B, Alam MS, Mosaddek ASM, McKimm J, Rahman NAA, Islam S, Haque M. Genotypic to Phenotypic Resistance Discrepancies Identified Involving β -Lactamase Genes, blaKPC, blaIMP, blaNDM-1, and blaVIM in Uropathogenic *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Drug Resist*. 2020 Aug

146. Hmissi S, Raddaoui A, Frigui S, Abbassi MS, Achour W, Chebbi Y, Thabet L. Detection of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* co-harboring blaVIM-2 and blaGES-5 in burn patients. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2023 Jul 25;70(3):199-205. doi: 10.1556/030.2023.02089. PMID: 37490366.

147. Michalska-Falkowska A, Sacha PT, Grześ H, Hauschild T, Wieczorek P, Ojdana D, Trynieszewska EA. Emergence of *Pseudomonas aeruginosa* with class 1 integron carrying blaVIM-2 and blaVIM-4 in the University Clinical Hospital of Bialystok (northeastern Poland). *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017 Jul 11;71(0):589-594. doi: 10.5604/01.3001.0010.3839. PMID: 28791953.

148. Maraldi M, Lisi M, Moretti G, Sponchioni M, Moscatelli D. Health care-associated infections: Controlled delivery of cationic antiseptics from polymeric excipients. *Int J Pharm*. 2021 Sep 25;607:120956. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120956. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34333024.

149. Jenull S, Laggner H, Hassl I, Velimirov B, Huettinger M, Zemmann N. Cooperativity between antibiotics and antiseptics: testing the bactericidal effect. *J Wound Care*. 2017 Dec 2;26(12):720-726. doi: 10.12968/jowc.2017.26.12.720. PMID: 29244973.

150. Fabry W, Kock HJ. In-vitro activity of polyhexanide alone and in combination with antibiotics against *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*. 2014 Jan;86(1):68-72. doi: 10.1016/j.jhin.2013.10.002. Epub 2013 Oct 23. Erratum in: *J Hosp Infect*. 2017 Nov;97(3):317. PMID: 24286853.

151. Norman G, Dumville JC, Mohapatra DP, Owens GL, Crosbie EJ. Antibiotics and antiseptics for surgical wounds healing by secondary intention.

Cochrane Database Syst Rev. 2016 Mar 29;3(3):CD011712. doi: 10.1002/14651858.CD011712.pub2. PMID: 27021482; PMCID: PMC6599835.

152. Ehrmann S, Barbier F, Demiselle J, Quenot JP, Herbrecht JE, Roux D, Lacherade JC, Landais M, Seguin P, Schnell D, Veinstein A, Gouin P, Lasocki S, Lu Q, Beduneau G, Ferrandiere M, Plantefève G, Dahyot-Fizelier C, Chebib N, Mercier E, Heuzé-Vourc'h N, Respaud R, Gregoire N, Garot D, Nay MA, Meziani F, Andreu P, Clere-Jehl R, Zucman N, Azaïs MA, Saint-Martin M, Gandonnière CS, Benzekri D, Merdji H, Tavernier E; Reva and CRICS-TRIGGERSEP F-CRIN Research Networks. Inhaled Amikacin to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia. *N Engl J Med*. 2023 Nov 30;389(22):2052-2062. doi: 10.1056/NEJMoa2310307. Epub 2023 Oct 25. PMID: 37888914.

153. Póvoa FCC, Cardinal-Fernandez P, Maia IS, Reboredo MM, Pinheiro BV. Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2018 Feb;43:240-245. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.09.019. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28942198.

154. Гуменюк, М. І., et al. Вплив інгаляції розчину антисептика декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з інфекційним загостренням бронхіальної астми. *Астма та алергія*, 2015, 3: 23-27.

155. Дзюблик, О. Я., et al. Ефективність та безпека інгаляційного застосування декаметоксину в лікуванні хворих з інфекційним загостренням хронічного бронхіту. *Астма та алергія*, 2015, 4: 22-27.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

НАУКОВІ ПРАЦІ, У 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).
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/> .
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>.
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).

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> .
6. Dmytriiev, D, Dobrovanov, O, Nazarchuk, O, Levchenko, B, **Bahniuk, N.**, Vidiscak, V., Supinova, M. (2022). Efficacy of inhaled antibiotics in infants with ventilator-associated pneumonia. *Lekarsky Obzor*, 71 (6 – 7): 237-240.
7. Levchenko, B., **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. *Lekarsky obzor*, 72(6): 260-267.
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. *Lekarsky obzor*, 72(5), 217-223.
9. Nazarchuk, O., Nagaichuk, V., **Bahniuk, N.**, Nazarchuk, H., Rymsha, O., Dobrovanov, O., Tulchynskyi, 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. *Lekarsky Obzor*. 72. 18-23.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

10. **Bagnyuk, N. A.**, Nazarchuk, O. A., Babina, Y. M., Chornopyschuk, 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>.

Апробація результатів дисертації:

11. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Довкілля і здоров'я», присвячена 35-ій річниці Чорнобильської катастрофи, (м. Тернопіль, 22-24 квітня 2021) – публікація тез.
12. 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, 2021) – публікація тез.
13. International scientific and practical conference «Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects»: Conference proceedings, (Lublin, Republic of Poland, 26-27 of February, 2021) – публікація тез.
14. Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині: науково-практична міжнародна дистанційна конференція (м. Харків, 26 березня, 2021) – публікація тез.
15. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Захворювання внутрішніх органів: терапія, застосована на доказах» (м. Івано-Франківськ, 13-14 травня, 2021) – публікація тез.
16. Online Xperience Congress “The European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC)” (Greece, Athens, 15-18 June 2021) – публікація тез.
17. 11th Congress of the World Federation of Pediatric Intensive Care Societies, WFPICCS (South African Republic, Cape Town, 12-16 of July, 2022).
18. Конгрес Анестезіологів України (м. Київ, 25–26 листопада, 2022) – усна доповідь, публікація тез.
19. П'ятий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини (м. Харків, 24-25 травня, 2023). – публікація тез.
20. Congress of the European Society of Ophthalmology (SOE) (Czech Republic, Prague, 15-17 June, 2023).

Додаток Б

АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи та
 інновацій **Национального
 медичного університету імені
 О.О.Богомольця МОЗ України,**
 професор **Земсков С.В.**
 «07» _____ 2023 р



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
Розробник: Багнюк Наталія Анатоліївна.
Джерела інформації:
 1. Dmytriiev, D., Dobrovanov, O., Nazarchuk, O., Levchenko, B., Bahniuk, N., Vidišćák, V., Šupínová, M. (2022). Efficacy of inhaled antibiotics in infants with ventilator-associated pneumonia. *Lekársky Obzor*. 71. 237-240.
 2. Denysko T., Nazarchuk O., Gruzevskiy O., Bahniuk N., Dmytriiev D., Chornopyschuk R., Bebyk (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>
 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>
 4. Nazarchuk, O., Melnichenko M., Dmytriiev, D., Bahniuk, N., Levchenko, B., Grebeniuk D., Dudar A., Dobrovanov, O. (2023). Investigation of Toll-like receptor 4 levels in patients with respiratory infections with individualized infusion and antimicrobial management.. *Lekársky Obzor*. 72. 260-267.
3. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Заклад вищої освіти Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра мікробіології та паразитології з основами імунології (протокол засідання № 9 від 05.12. 2023 р.).
4. **Результати застосування** пропозиції за період з вересня 2023 по теперішній час. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри мікробіології на практичних заняттях.
5. **Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі забезпечують поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо антимікробних властивостей лікарських засобів для лікування інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих.

Відповідальний за впровадження: д.мед.н., професор ЗВО **Віталій БОБИР**

Голова комісії: завідувач кафедри мікробіології
 та паразитології з основами імунології
 Національного медичного університету
 імені О.О. Богомольця МОЗ України,
 академік НАН та НАМН України,
 д.мед.н., професор

 **Володимир ШИРОБОКОВ**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи закладу вищої освіти Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, професор

Василь ПОГОРІЛИЙ
2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання.
- Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
Розробник: Багнюк Наталія Анатоліївна.
Джерела інформації:
 - Dmytriiev, D., Dobrovanov, O., Nazarchuk, O., Levchenko, B., **Bahniuk, N.**, Vidiščák, V., Šupínová, M. (2022). Efficacy of inhaled antibiotics in infants with ventilator-associated pneumonia. *Lekársky Obzor*. 71. 237-240.
 - Denysko T., Nazarchuk O., Gruzevskyi O., **Bahniuk N.**, Dmytriiev D., Chornopyschuk R., Bebyk (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>
 - 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>
 - Nazarchuk, O., Melnichenko M., Dmytriiev, D., **Bahniuk, N.**, Levchenko, B., Grebeniuk D., Dudar A., Dobrovanov, O. (2023). Investigation of Toll-like receptor 4 levels in patients with respiratory infections with individualized infusion and antimicrobial management.. *Lekársky Obzor*. 72. 260-267.
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Заклад вищої освіти Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, кафедра мікробіології (протокол засідання № 5 від 30 жовтня 2023 р.).
- Результати застосування** пропозиції за період з вересня 2023 по теперішній час. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри мікробіології на практичних заняттях.
- Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі забезпечують поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо антимікробних властивостей лікарських засобів для лікування інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих.

Відповідальний за впровадження: к.мед.н., доцент ЗВО  Ірина БОБК

Завідувач кафедри мікробіології ЗВО
Вінницький національний медичний
університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України,
д.мед.н., професор

 Валентин КОВАЛЬЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету

к. мед. н., доцент **В. М. Ходоровський**

«21» 12 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

- 1. Назва пропозиції:** Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання.
- 2. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
- 3. Розробник:** Багнюк Наталія Анатоліївна .

Джерело інформації:

1. Dmytriiev, D., Dobrovanov, O., Nazarchuk, O., Levchenko, B., **Bahniuk, N.**, Vidiščák, V., Šupínová, M. (2022). Efficacy of inhaled antibiotics in infants with ventilator-associated pneumonia. *Lekársky Obzor*. 71. 237-240.
2. Denysko T., Nazarchuk O., Gruzevskiy O., **Bahniuk N.**, Dmytriiev D., Chornopyschuk R., Bebyk (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>
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>
4. Nazarchuk, O., Melnichenko M., Dmytriiev, D., **Bahniuk, N.**, Levchenko, B., Grebeniuk D., Dudar A., Dobrovanov, O. (2023). Investigation of Toll-like receptor 4 levels in patients with respiratory infections with individualized infusion and antimicrobial management.. *Lekársky Obzor*. 72. 260-267.

5. Де впроваджено. Впроваджено в навчальний процес на лекціях, практичних заняттях на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Буковинського державного медичного університету (протокол засідання № 8 від 19.11 2023 р.).

Ефективність впровадження: покращено якість знань щодо властивостей домінуючих збудників інфекційних ускладнень органів дихання. Встановлено динамічні показники сироваткового рівня факторів вродженого імунітету (тол-подібні рецептори) та їх взаємозв'язок з кількісною і якісною характеристикою мікробної колонізації в пацієнтів з респираторними інфекційними ускладненнями під час лікування.

Голова комісії
завідувач кафедри мікробіології,
вірусології та імунології
Буковинського державного медичного університету
доктор медичних наук, професор

Святослав ДЕЙНЕКА

Відповідальний за впровадження
професор кафедри мікробіології,
вірусології та імунології
доктор медичних наук, професор

Ігор СИДОРЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної та
лікувальної роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
МОЗ України, к.м.н., доцент



Тарас КОБРИН

2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**Результатів наукових досліджень**

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
Розробник: Багнюк Наталія Анатоліївна.
Джерела інформації:
 1. Dmytriiev, D., Dobrovanov, O., Nazarchuk, O., Levchenko, B., **Bahniuk, N.**, Vidiščák, V., Šupínová, M. (2022). Efficacy of inhaled antibiotics in infants with ventilator-associated pneumonia. *Lekársky Obzor*. 71. 237-240.
 2. Denysko T., Nazarchuk O., Gruzevskiy O., **Bahniuk N.**, Dmytriiev D., Chornopyschuk R., Bebyk (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>
 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>
 4. Nazarchuk, O., Melnichenko M., Dmytriiev, D., **Bahniuk, N.**, Levchenko, B., Grebeniuk D., Dudar A., Dobrovanov, O. (2023). Investigation of Toll-like receptor 4 levels in patients with respiratory infections with individualized infusion and antimicrobial management. *Lekársky Obzor*. 72. 260-267.
3. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Заклад вищої освіти Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, кафедра мікробіології, вірусології та імунології (протокол засідання № 7 від 07.11.2023 р.).
4. **Результати застосування** пропозиції за період з вересня 2023 по теперішній час. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри мікробіології на практичних заняттях.
5. **Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі забезпечують поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо антимікробних властивостей лікарських засобів для лікування інфекційних ускладнень органів дихання у важкохворих.

Голова комісії: завідувач кафедри мікробіології,
вірусології та імунології
Івано-Франківського національного
медичного університету МОЗ України,
д.мед.н., професор

Роман КУЩИК



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП "Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова Вінницької обласної ради"

Паненко В. В.

«04» червень 2023 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ****Результатів наукових досліджень**

1. Назва пропозиції: «Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання»
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Багнюк Наталія Анатоліївна
4. Джерело інформації:

1. Nagaichuk, V., Nazarchuk, H., Bahniuk, N., Nazarchuk, O., Chornopyschuk, R. (2023). Occurrence of *A.baumannii*, *P.aeruginosa* and sensitivity to antibiotics in patients at a tertiary burn center in 2015-2020. *Lekársky Obzor*. 72(5) . 217-224.
2. Denysko T., Nazarchuk O., Gruzevskiy O., Bahniuk N., Dmytriiev D., Chornopyschuk R., Bebyk (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>
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>
4. Nazarchuk, O., Melnichenko M., Dmytriiev, D., Bahniuk, N., Levchenko, B., Grebeniuk D., Dudar A., Dobrovanov, O. (2023). Investigation of Toll-like receptor 4 levels in patients with respiratory infections with individualized infusion and antimicrobial management.. *Lekársky Obzor*. 72. 260-267.

5. Де впроваджено: Центр термічної травми та пластичної хірургії КНП "Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова Вінницької обласної ради".

6. Ефективність впровадження: відповідно до запропонованої інформації щодо потенційних етіологічно значущих збудників інфекційних ускладнень дихальних шляхів, пов'язаних з штучною вентиляцією легень, у пацієнтів з опіками та даних щодо їх чутливості до антисептичного лікарського препарату декаметоксину покращено підходи до профілактики вентилятор-асоційованих інфекційних ускладнень серед важкообпечених та удосконалено їх лікування з використанням спрямованого інгаляційного введення сучасного вітчизняного антисептика 0,02 % декаметоксину в комплексній програмі антимікробної терапії.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач Центру термічної травми та пластичної хірургії

КНП "Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова

Вінницької обласної ради", д.мед.н., доцент

Роман ЧОРНОПИЩУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП "Подільський
регіональний центр онкології
Вінницької обласної Ради"

Сергій ПЕРЕГОНЧУК

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: «Обґрунтування спрямованого застосування антимікробних засобів у важкохворих з інфекційними ускладненнями органів дихання»
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Багнюк Наталія Анатоліївна
4. Джерело інформації:

1. Nagaichuk, V., Nazarchuk, H., Bahniuk, N., Nazarchuk, O., Chornopyschuk, R. (2023). Occurrence of *A.baumannii*, *P.aeruginosa* and sensitivity to antibiotics in patients at a tertiary burn center in 2015-2020. *Lekársky Obzor*. 72(5) . 217-224.
2. Denysko T., Nazarchuk O., Gruzevskiy O., Bahniuk N., Dmytriiev D., Chornopyschuk R., Bebyk (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>
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>
4. Nazarchuk, O., Melnichenko M., Dmytriiev, D., Bahniuk, N., Levchenko, B., Grebeniuk D., Dudar A., Dobrovanov, O. (2023). Investigation of Toll-like receptor 4 levels in patients with respiratory infections with individualized infusion and antimicrobial management.. *Lekársky Obzor*. 72. 260-267.

5. Де впроваджено: КНП "Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної Ради".

6. Ефективність впровадження: відповідно до запропонованої інформації щодо потенційних етіологічно значущих збудників інфекційних ускладнень дихальних шляхів, пов'язаних з штучною вентиляцією легень, та даних щодо їх чутливості до антисептичного лікарського препарату декаметоксину покращено підходи до профілактики вентилятор-асоційованих інфекційних ускладнень серед важкохворих та удосконалено їх лікування з використанням спрямованого інгаляційного введення сучасного вітчизняного антисептика 0,02 % декаметоксину в комплексній програмі антимікробної терапії.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор з якості

надання медичної допомоги

КНП "Подільський регіональний

центр онкології Вінницької обласної Ради,

д.мед.н., професор



Дмитро ДМИТРИЄВ

ПОДЯКИ

Висловлюю вдячність д.мед.н. професору Ковальчуку В.П. завідувачу кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та її працівникам за допомогу у проведенні всебічних мікробіологічних експериментальних досліджень та всебічну підтримку у формуванні мене, як науковця.

Висловлюємо подяку професору Крістіану Рісбеку, професору кафедри клінічної мікробіології, трансляційної медицини, медичного факультету Лундського університету (*Clinical Microbiology, Department of Translational Medicine, Faculty of Medicine, Lund University*; Мальме, Швеція) та клінічній мікробіологічній лабораторії (*Clinical Microbiology, Laboratory Medicine*; Лунд, Швеція), за допомогу в проведенні мікробіологічних досліджень з ідентифікації проблемних збудників мас-спектрометричним методом на обладнанні MALDI-ToF (Bruker), а також допомогу з необхідними реактивами.

Висловлюємо подяку завідувачці Навчально-науковій клініко-діагностичній лабораторії ПЛР Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова Людкевич Г. П. за допомогу у проведенні молекулярно-генетичних досліджень з визначення генетичних детермінант резистентності грамнегативних мікроорганізмів до карбапенемних антибіотиків.

Висловлюємо вдячність д.мед.н. професору Бобирю В. В., професору ЗВО кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця за консультативну допомогу у проведенні досліджень з вивчення ефективності антисептичного засобу декаметоксину на експериментальних моделях бактеріальних пневмоній у лабораторних тварин.

Висловлюємо вдячність доц. Оніщенку А.І. та доц. Ткаченку А. С., керівнику Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної

медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України за консультування та науковий супровід під час виконання дослідження з вивчення в клінічному матеріалі ериптозу та оксидативного стресу шляхом потокової цитометрії у пацієнтів з інфекційними ускладненнями органів дихання.

Висловлюємо вдячність Центру термічної травми і пластичної хірургії КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова Вінницької обласної ради» в особі завідувача д.мед.н., доцента Чернопищука Р. М., д.мед.н., професора Нагайчука В. І. та медичного персоналу за сприяння та підтримку у проведенні клінічної частини дослідження.

Висловлюю подяку своєму науковому керівнику, д.мед.н., доценту Назарчуку О. А., за участь у формуванні мене, як науковця, та за всебічну підтримку під час написання рукопису дисертації.