

## РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук **ВОВК Ірини Миколаївни**, доцента ЗВО кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова на дисертаційну роботу аспіранта кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та невідкладних станів Левченка Богдана Ігоровича на тему: **«Оптимізація профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень»**, представлену до захисту у разову раду ДФ 05.600.120, що утворена згідно наказу ректора ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова № 61 від 03 червня 2024 року на підставі рішення Вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 10 від 31 травня 2024 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

### **1. Ступінь актуальності обраної теми.**

Незважаючи на те, що сучасна медицина досягла значних успіхів у порятунку життя критично хворих новонароджених завдяки проведенню інтенсивної терапії, загроза здоров'ю та життю пацієнта внаслідок виникнення інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, залишається актуальною проблемою сучасної медицини внаслідок поширення суперпатогенів з множинною антибіотикорезистентністю в лікувальних закладах, особливо в відділеннях інтенсивної терапії. Дисертація Левченка Богдана Ігоровича присвячена актуальній темі лікування та профілактики вентилятор-асоційованої пневмонії, однієї з найважчих форм інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, у новонароджених, найбільш вразливій групі пацієнтів ВІТ. З врахуванням розширення спектру збудників та зростання частки мультирезистентних грам-негативних патогенів в етіологічній структурі респіраторних інфекцій новонароджених, асоційованих з тривалою штучною

вентиляцією легенів, виникає нагальна потреба у вдосконаленні існуючих стратегій профілактики та лікування ВАП, які можна швидко впровадити у практику. Саме вирішенню цієї проблеми присвячене представлене дисертаційне дослідження.

## **2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.**

Робота Левченко Богдана Ігоровича виконана на сучасному науковому рівні та є завершеним науковим дослідженням, яке включає вивчення біологічних властивостей проблемних збудників ШВЛ-асоційованих респіраторних інфекцій у новонароджених Подільського регіону та обґрунтування ефективності запропонованої стратегії профілактики ВАП та схеми комбінованої антибактеріальної терапії, яка включає топічне застосування антибіотика шляхом інгаляційного введення через небулайзер на фоні стандартної системної антимікробної терапії.

Наукова та практична доцільність дисертаційного дослідження підтверджена ретельним аналізом 137 наукових джерел, переважна кількість яких містить результати іноземних колег, та підтверджує актуальність проблеми ефективного лікування та профілактики ВАП у новонароджених на глобальному рівні. В роботі чітко сформована мета, відповідно до поставленої мети логічно окреслені завдання дослідження, обґрунтовано вибір та обсяг необхідних класичних та сучасних методів досліджень (мікробіологічних, лабораторних) та клінічних спостережень, які є достатніми для виконання науково-практичних завдань. Вірогідність результатів наукового дослідження доведена адекватними математико-статистичними методами, їх порівняння та аналіз виконані згідно загальноприйнятих методів статистичного аналізу в медичних наукових роботах. Висновки, практичні рекомендації дисертаційного дослідження витікають з результатів проведених досліджень, є завершеними, чіткими та логічними

свідченнями виконання поставлених наукових завдань та підтверджують досягнення мети роботи.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових праць, серед них 3 статті у наукових фахових виданнях категорії В, визначених МОН України, 3 статті у міжнародних наукових фахових виданнях, які включені до наукометричної бази даних *Scopus* (категорія А), результати дисертації обговорені та опубліковані у вигляді тез доповідей у матеріалах п'яти міжнародних та чотирьох вітчизняних наукових конференцій, що підтверджує актуальність та високий науковий рівень публікацій дисертанта.

### **3. Новизна представлених теоретичних та/або практичних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.**

На підставі отриманих оригінальних результатів встановлено, що домінуючу роль у виникненні ВАП у новонароджених відіграють грам-негативні мікроорганізми, які виділяли у 80% пацієнтів з інфекціями респіраторної системи, що перебували на ШВЛ. Проведене визначення чутливості виділених збудників до антибіотиків згідно оновлених стандартів EUCAST та встановлені фенотипи резистентності *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* свідчать про високий рівень (більше 80%) стійкості цих респіраторних суперпатогенів до рекомендованих протоколами надання допомоги антибіотиків. Автором доведено, що антисептики декаметоксин та полігексанід демонструють високу протимікробну активність щодо виділених збудників респіраторних інфекцій, при цьому достовірні відмінності на користь декаметоксину мали місце лише при дослідженні на штами *S. aureus*. Отримані результати є вагомим внеском в створення або оновлення локальних протоколів лікування ВАП у новонароджених, дозволяє оновити мікробіологічний паспорт ВАП лікувального закладу, а доведений вплив поточної обробки дихального контуру

декасаном на зниження колонізації дихальних шляхів новонароджених менше порогового критерію дозволить рекомендувати ефективні заходи щодо мікробної деконтамінації середовища перебування пацієнтів.

Автором вперше лабораторними, мікробіологічними методами обґрунтовано та клінічно доведено ефективність інгаляційного застосування амікацину у складі антимікробної терапії новонароджених з ВА, що підтверджено швидкою елімінацією з дихальних шляхів новонароджених до 79% збудників респіраторної інфекції та зменшення мікробного навантаження до логаритму  $2,67 \pm 0,33$  КУО/мл на п'ятий день спостереження, в той час як при застосуванні тільки стандартної схеми антимікробної терапії ці показники становили 7,7% та  $4,59 \pm 0,41$  КУО/мл, відповідно. Встановлено, що запропонована схема терапії сприяє достовірному покращенню параметрів ШВЛ у новонароджених ( $p < 0,05$ ), скорочує терміни необхідного перебування на ШВЛ на 15%, зумовлює позитивну динаміку лабораторних показників запального процесу: зниження показників лейкоцитозу на 48%, концентрації СРБ та лактату на 63% на п'яту добу спостереження.

Дисертантом чітко викладений обсяг особистого внеску у виконанні досліджень, обробці, аналізі та узагальненні результатів та написанні наукової роботи, який свідчить про вагомий внесок автора у виконання наукової роботи.

#### **4. Наукова обґрунтованість та відповідність темі дисертації отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.**

Дисертаційна робота Левченка Богдана Ігоровича виконана у відповідності з планами науково-дослідних робіт кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України “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). Автор є співвиконавцем фрагментів цих НДР, присвячених дослідженню біологічних властивостей мікроорганізмів, включених ВООЗ у групу «пріоритетних» та їх чутливості до антибіотиків та антисептиків.

У висновках об’єднано та систематизовано найбільш вагомі результати дисертаційного дослідження, обґрунтовується їх достовірність, представлено власне бачення та розуміння науково-практичної задачі та можливих шляхів її розв’язання. Наукові положення та висновки, сформульовані автором, викладені логічно і послідовно, є науково обґрунтованими достатньою кількістю мікробіологічних, лабораторних досліджень та клінічних спостережень. Висновки та практичні рекомендації відповідають отриманому фактичному матеріалу та поставленим завданням дисертаційної роботи, віддзеркалюють її зміст та свідчать про досягнення поставленої мети.

#### **5. Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.**

Дисертант досконало оволодів методологією проведення наукового дослідження та продемонстрував високий науково-методичний рівень виконання поставленого наукового завдання. Дисертантом самостійно обрано напрям дослідження та, за консультативної допомоги наукових керівників, визначено мету, задачі дослідження. Автор дисертації самостійно провів інформаційно-патентний пошук, систематизував та виконав аналіз доступних за тематикою роботи наукових даних вітчизняних і зарубіжних джерел літератури, за консультативної допомоги наукових керівників розробив дизайн та визначив методи дослідження та алгоритм їх проведення.

Здобувач самостійно проводив забір біологічного матеріалу, виконував його мікробіологічне дослідження, визначав чутливість до антибіотиків та антисептиків; самостійно проводив дослідження механіки дихання

новонароджених та визначав параметри ШВЛ, здійснював клінічне обстеження новонароджених та спостереження за їх станом. Дисертант особисто провів первинну обробку результатів мікробіологічного, клінічного досліджень, виконав їх статистичний аналіз. За консультативної підтримки співробітників НДІ експериментальної та клінічної медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України (доц. Оніщенко А.І., Ткаченко А. С.), дисертант самостійно забирав та проводив підготовку біоматеріалу для дослідження стану оксидативного стресу та цитоплазматичних мембран лейкоцитів методом потокової цитометрії у новонароджених з ВАП, проводив аналіз отриманих результатів. Особисто Левченком Богданом Ігоровичем проведена первинна обробка результатів дослідження, виконано статистичний аналіз отриманих результатів, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, розроблено та впроваджено в практику удосконалену тактику комплексної антибіотикотерапії з інгаляційним застосуванням амікацину у новонароджених при ШВЛ-асоційованих респіраторних інфекцій. Кожна з наукових публікацій містить результати, які були виконані в рамках дисертаційного дослідження, що дозволило цілісно обґрунтувати наукову концепцію роботи.

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

Теоретичне значення дисертації полягає у доповненні знань щодо сучасної структури збудників респіраторних інфекцій у новонароджених, які перебувають на тривалій ШВЛ; у визначенні основних фенотипових резистотипів найбільш значущих патогенів (*K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*); мікробіологічно доведеної ефективності поточної дезінфекції дихального контура, що сприяє зменшенню мікробної колонізації дихальних шляхів пацієнтів на ШВЛ; застосуванні аналізу показників ШВЛ та показників оксидативного стресу лейкоцитів для оцінки ефективності антимікробної терапії ВАП. Вагомість теоретичного значення результатів дослідження підтверджено

актами впровадження отриманих результатів в науково-практичну роботу кафедр мікробіології ВНМУ ім.М.І.Пирогова, Дніпровського державного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету.

Практичне значення дисертаційного дослідження полягає у оновленні мікробіологічного паспорту ВАІТ, доповнення локальних протоколів лікування респіраторних інфекцій новонароджених, пов'язаних з наданням інвазивної респіраторної підтримки, та, безумовно, обґрунтуванням доцільності практичного застосування інгаляційного амікацину у комплексній антимікробній терапії новонароджених з ВАІТ. Запропонована схема лікування новонароджених з ВАІТ впроваджена в лікувальну роботу КНП “Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради” та КНП “Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради”.

## **7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.**

Результати дисертаційного дослідження можуть бути рекомендовані до використання у навчально-методичній та науковій роботі кафедр мікробіології, фармакології, педіатрії, дитячої хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії в закладах вищої освіти, які надають освітні послуги за спеціальностями 222 Медицина, 228 Педіатрія.

Широке впровадження в клінічну практику запропонованого способу локальної етіотропної терапії респіраторних ШВЛ-асоційованих інфекцій новонароджених шляхом інгаляційного введення амікацину через небулайзер дозволить підвищити ефективність лікування, сприятиме скороченню термінів перебування пацієнтів у ВАІТ, дозволить зменшити поширення антибіотикорезистентних штамів в лікувальних закладах.

## **8. Відсутність (наявність) порушень академічної доброчесності.**

Принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написанні роботи були дотримані автором у повній мірі. При комп'ютерному тестуванні електронної форми дисертації за допомогою програми «Strike Plagiarism» академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації не виявлено, рівень оригінальності становить 86,03%, відповідно. Всі посилання та цитати позначені коректно, правильно представлені в списку літератури, всі текстові збіги мають відповідні посилання на першоджерело, що міститься в списку використаних робіт.

### **9. Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційна робота Левченка Богдана Ігоровича на тему: **«Оптимізація профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень»»,** що подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, що містить нові обґрунтовані наукові положення та результати, які розв'язують важливе науково-практичне завдання медичної мікробіології щодо підвищення ефективності лікування респіраторних інфекцій у новонароджених, які потребують ШВЛ, шляхом моніторингу мікробіологічного спектру збудників цієї патології, їх чутливості до протимікробних засобів та інгаляційного застосування антибіотика амікацину у комплексній антимікробній терапії новонароджених з респіраторними інфекційними ускладненнями, асоційованої з ШВЛ.

За основними змістовими ознаками, актуальністю, науковою новизною та обґрунтованістю основних положень, висновків і рекомендацій, теоретичним і практичним значенням, дисертація повною мірою відповідає вимогам постанови Кабінету Міністрів України «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», №44 від 12 січня 2022 р. (із змінами і доповненнями,



внесеними постановами Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 року № 341, від 19 травня 2023 року № 502 та від 3 травня 2024 року №507), оформлена відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор Левченко Богдан Ігорович заслуговує присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

**Рецензент**

к. мед. н., доцент ЗВО

кафедри мікробіології

Вінницького національного медичного

університету ім. М. І. Пирогова

Ірина ВОВК