

РЕЦЕНЗІЯ

кандидата медичних наук, доцента **ФОМІНОЇ Надії Сергіївни**, доцента ЗВО кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) 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.

Пацієнти, які перебувають на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії досить часто потребують респіраторної підтримки, зокрема застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ) для повноцінного забезпечення їх життєдіяльності. Проте, її застосування може призвести до розвитку різноманітних ускладнень, найпоширенішим з яких є вентилятор-асоційована пневмонія (ВАП). Доведено високий ризик розвитку подібних респіраторних ускладнень саме у новонароджених як найвразливіших пацієнтів до інфекцій різного генезу. Закономірно, що ВАП у даної категорії пацієнтів суттєво обтяжує перебіг основної хвороби і шкодить здоров'ю пацієнта, значно підвищують ризик летальності та обтяжують перебіг основної патології. Поряд з цим, розвиток ВАП пролонгує перебування хворого у лікувальному закладі, збільшуючи витрати держави на лікування.

Численні клінічні та наукові дослідження визначають домінуючу роль

ряду патогенів, в структурі збудників ВАП. Так, до них належать *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* та *Klebsiella*. Варто зауважити, що саме представники цих родів належать до, так званої, групи ESKAPE патогенів, які з 2017 р. віднесені ВООЗ до переліку пріоритетних збудників і вимагають невідкладного пошуку нових засобів боротьби з ними. Профілактика поширення ESKAPE патогенів і, в той же час, зниження ризику розвитку інфекційних ускладнень органів дихання у новонароджених 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.

Дисертаційне дослідження Левченка Богдана Ігоровича, саме і присвячене вирішенню актуальної для галузі охорони здоров'я науково-практичної задачі щодо розробки сучасної стратегії боротьби з інфекціями, асоційованими з наданням медичної допомоги, а саме впровадження додаткового, локального застосування амікацину для підвищення результативності системної антимікробної терапії новонароджених з ВАП.

2. Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Левченка Богдана Ігоровича виконана на високому науковому та методичному рівнях. Проведено ретельний патентно-інформаційний пошук, виконано аналіз 137 наукових джерел, чітко сформульовані мета та завдання дослідження, обґрунтовано вибір та обсяг необхідних методів мікробіологічних, експериментальних досліджень, клінічних спостережень, які є достатніми для виконання науково-практичних завдань. Вірогідність результатів наукового дослідження доведена адекватними математико-статистичними методами, їх порівняння, узагальнення та аналіз

проведені 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. Представлена дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні та відповідає вимогам щодо проведення наукових досліджень.

За результатами дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових робіт, серед них 3 статті опубліковані у міжнародних фахових виданнях, що входять до наукометричних баз даних Scopus, 3 статті у наукових фахових виданнях України (Категорія Б), результати дисертації обговорені та опубліковані у вигляді чотирьох тез доповідей, представлених на міжнародних конференціях закордоном та п'яти тез доповідей у матеріалах вітчизняних наукових конференцій, що підтверджує актуальність та високий науковий рівень публікацій дисертанта.

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

Доповнено сучасні уявлення про якісний видовий склад умовно-патогенних мікроорганізмів, які заселяють дихальні шляхи новонароджених з інфекційними ускладненнями, пов'язаними з тривалою ШВЛ новими результатами власних досліджень, якими засвідчено, що в порівнянні з грампозитивними мікроорганізмами грамнегативні збудники (*Klebsiella pneumoniae* – 25,0 %, *Enterobacter cloacea* – 20,0 %), *Staphylococcus aureus* – 20,0 %) *Pseudomonas aeruginosa* – 13,8 %), *Acinetobacter baumannii* – 10,0 %) спричиняли ускладнення дихальних шляхів у новонароджених – а саме ВАП, в 4 рази частіше ($p < 0,05$).

Левченком Б. І. проведено дослідження відповідно до стандартів EUCAST та одержано нові дані щодо особливостей антибіотикочутливості

провідних збудників ВАП новонароджених у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН) Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (ВОДКЛ). Автором доведено високі рівні резистентності до антибіотиків у клінічних штамів *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. та *S. aureus*, виділених з дихальних шляхів новонароджених з ВАП.

Вперше на основі отриманих результатів чутливості до антибіотиків мікробних ізолятів, які циркулюють у ВАІТН лікарні третинного рівня надання допомоги дитячому населенню, визначено основні фенотипові резистотипи домінуючих умовно-патогенних збудників ВАП у новонароджених. Так, у клінічних штамів грампозитивного збудника *S. aureus* встановлено провідні фенотипові резистотипи, що характеризуються резистентністю до широкого спектру антибіотиків.

Результати дослідження чутливості до антибіотиків клінічних штамів грамнегативних бактерій роду *Enterobacter* spp., доповнили існуючі уявлення щодо їх ролі в етіології ВАП новонароджених ВАІТН як збудників з вираженим потенціалом до появи резистентних варіантів про що свідчили три основні фенотипові резистотипи представників цього роду бактерій.

В даній роботі з урахуванням спектру збудників та показників їх антибіотикочутливості вперше мікробіологічно доведено високу ефективність інгаляційного застосування амікацину у складі комплексної програми антибіотикотерапії новонароджених з приводу ВАП. Так, показано що запропонована автором лікувальна тактика сприяла ранній деколонізації умовно-патогенних мікроорганізмів у трахеобронхіальному аспіраті, забезпечуючи зменшення мікробного навантаження до $1g (2,67 \pm 0,33)$ КУО/мл та якісне звуження видового різноманіття домінуючих збудників інфекційного ускладнення, пов'язаного з ШВЛ з їх ефективною елімінацією до 78,6 % вже на п'яту добу лікування.

Вперше автором було доведено ефективність додаткового використання в

якості поточної профілактики під час тривалої ШВЛ новонароджених антисептичних заходів, у вигляді щоденної обробки дихального контуру декасаном, що сприяло зменшенню видового спектру збудників на 23,1 % у порівнянні з традиційною тактикою ведення пацієнтів з ВАП та суттєвому зниженню менше порогового критерія ($4 \lg$ КУО/мл) показника мікробного навантаження в дихальних шляхах новонароджених з цим ускладненням під час інвазивної респіраторної підтримки. Що свідчить про вагомий позитивний вплив такої дезінфекції декасаном на виключення додаткового екзогенного “поповнення” популяції мікроорганізмів в системі дихальний контур-респіраторна система пацієнта.

Новизною характеризувалися одержані результати клінічного дослідження механіки дихання новонароджених з ВАП при різних тактиках антимікробної терапії. Вперше встановлено, що інгаляційне введення амікацину сприяє зміні «жорстких параметрів ШВЛ», що супроводжується раннім покращенням комплайнсу та стабілізацією показників тиску дихальної суміші в системі апарат-пацієнт, а також достовірним зменшенням потреби кисню на 33% через п’ять діб лікування даної категорії хворих.

Вперше мікробіологічно обґрунтовано, клінічно доведено ефективність інгаляційного застосування амікацину у складі антимікробної терапії новонароджених з ВАП, пов’язаної з тривалою ШВЛ, що сприяло покращенню функціональної здатності лейкоцитів – прискореному зменшенню проявів оксидативного стресу ($p < 0,001$), та зменшенню змін клітинних мембран в лейкоцитах через 96 год від початку інгаляційного застосування аміноглікозидного антибіотика ($p < 0,01$).

Отримані результати наукового дослідження повністю викладені в опублікованих працях (6 наукових статей у наукових фахових виданнях виданнях Категорії А та Б) та апробовані на 9 науково-практичних конференціях.

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 планом науково-дослідної роботи кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України і є фрагментом виконання планових комплексних тем «Вивчення біологічних властивостей мікроорганізмів, віднесених Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку «провідних патогенів», що несуть загрозу здоров'ю людини та розробка засобів боротьби з ними» (№ держреєстрації 0117U006903), «Дослідження біологічних властивостей збудників інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, та розробка засобів боротьби з ними» (0123U101070), співвиконавцем яких є здобувачка.

У висновках об'єднано та систематизовано найбільш вагомні результати дисертаційного дослідження, обґрунтовано їх достовірність, представлено власне бачення і 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, експериментальних досліджень та клінічних спостережень, які виконані на високому науково-методичному рівні з використанням класичних та сучасних мікробіологічних, клінічних та лабораторних методів, серед яких варто відмітити цінність використання високоточних методик мас-спектрометричної ідентифікації збудників MALDI-ToF, методу флуоресцентних зондів та проточної цитометрії. Репрезентативність проведених досліджень математично обрахована та проаналізована за допомогою методів описової, варіаційної статистики, t-критерію Стюдента, дисперсійного аналізу (ANOVA, MANOVA), які підтверджують вірогідність отриманих результатів. Висновки відповідають отриманому фактичному матеріалу, темі 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.

Дисертація є завершеним самостійним науковим дослідженням автора. 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, виконав його мікробіологічне дослідження, визначив чутливість до антимікробних засобів; виконав експериментальні дослідження, клінічне обстеження новонароджених та спостереження за їх станом. Дисертант особисто провів первинну обробку результатів мікробіологічного, клінічного досліджень, виконав їх статистичний аналіз. Автором самостійно виконано забір та за консультативної підтримки співробітників Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України (доц. Оніщенко А.І., Ткаченко А. С.) проведено підготовку матеріалу до дослідження стану оксидативного стресу та цитоплазматичних мембран лейкоцитів методом потокової цитометрії у новонароджених з ВАП, проведено аналіз результатів дослідження, яке виконано згідно договору про співпрацю (від 21. 02. 22 №5/21). Левченком Б.І. самостійно написав усі розділи дисертації, сформулював висновки та практичні рекомендації. Здобувачем розроблено та впроваджено в практику удосконалену тактику комплексної антибіотикотерапії з інгаляційним застосуванням амікацину у новонароджених при вентилятор-асоційованих інфекційних

ускладненнях, пов'язаних з ШВЛ. Кожна з наукових публікацій містить результати, які були виконані в рамках дисертаційного дослідження, що дозволило цілісно обґрунтувати наукову концепцію роботи та засвідчити вагомий внесок автора.

6. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Теоретичне значення дисертаційної роботи полягає у доповненні сучасних знань щодо структури збудників ВАП у новонароджених, визначення фенотипових резистотипів збудників респіраторних інфекцій до антибіотиків, які рекомендовані для етіотропного лікування ВАП. Виконані Левченком Б.І. дослідження є мікробіологічним, клінічним обґрунтуванням доцільності практичного застосування амікацину шляхом інгаляційного введення через небулайзер у комплексній антимікробній терапії новонароджених з ВАП.

Раннє інгаляційне застосування антибіотика, мікробіологічно визначеного як ефективного щодо умовно-патогенної мікробіоти, яка циркулює у ВАІТН сприяє ранній ерадикації домінуючих збудників ВАП, зниженню ступеня оксидативного стресу (ступінь генерації АФК) у лейкоцитах та рівня життєздатність/апоптоз/некроз циркулюючих лейкоцитів, покращує клінічні показники стану новонароджених з ВАП, скорочуючи, водночас, термін лікування.

7. Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.

Результати дисертаційного дослідження були впроваджені в науково-педагогічну роботу 5 медичних ЗВО і використовуються на кафедрах; а також в практичну охорону здоров'я, а саме в лікувальну роботу двох лікарень третинного рівня надання допомоги населенню.

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 програм

«Strike Plagiarism» академічного плагіату в наданих матеріалах дисертації не виявлено, рівень оригінальності становить та 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»**, яка 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 отримують респіраторну інвазивну підтримку, шляхом моніторингу мікробіологічного спектру збудників цієї патології, їх чутливості до протимікробних засобів та інгаляційного застосування амікацину у комплексній антимікробній терапії пацієнтів із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів.

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

Надія ФОМІНА