

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. ректора ЗВО

Вінницького національного  
медичного університету

ім. М.І. Пирогова

д.мед.н., професор

Юрій ШЕВЧУК

« 6 »

05

2024 р.



## ВИСНОВОК

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації аспіранта кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Левченка Богдана Ігоровича на тему: “Оптимізація профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень”, що представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 “Охорона здоров’я” за спеціальністю 222 “Медицина”**

З метою надання висновку про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи Левченка Б. І. проведено спільне засідання кафедр мікробіології, анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів та запрошених представників кафедри медицини катастроф та військової медицини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. На засіданні були присутніми: головуєчий – доктор медичних наук, доцент ЗВО кафедри медицини катастроф та військової медицини Кондратюк В.М.; зав. кафедри мікробіології, д.мед.н., проф. Ковальчук В.П.; к.мед.н., доц. Вовк І. М.; к.мед.н., доц. Фоміна Н.С.; д. мед. н, проф. Дмитрієв Д. В.; д.мед.н., проф. Назарчук О. А.; Ph.D., доц. Буркот В.М.; к.мед.н., доц. Коваленко І. М.; к.мед.н., доц. Колодій С.А.; к.б.н., доц. Крижановська А. В.; к.мед.н., доц. Прокопчук З. М.; к.б.н., доц. Макац Є. Ф.; д.мед.н., доц. Іванова С. І.; к.мед.н., доц. Жорняк О. І.; к.мед.н.,

доц. Сорокоумова Л. К.; аспірантка Багнюк Н.А.; аспірант Левченко Б.І.; аспірант Мельниченко М. В.; аспірантка Бебик В. В.; асистент Ксенчина К. В..

Рішенням спільного засідання кафедр ухвалили (протокол №13 від 30.04.2024 р.):

1) для надання висновку про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертаційної роботи Левченка Б. І. створити комісію у складі: голови – Кондратюка Вячеслава Миколайовича, доктора медичних наук, доцента ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (штатний співробітник), рецензента – доцента Вовк Ірини Миколаївни, кандидата медичних наук, доцента ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (штатний співробітник), рецензента – доцента Фоміної Надії Сергіївни, кандидата медичних наук, доцента ЗВО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (штатний співробітник);

2) рекомендувати до затвердження наступний персональний склад разової спеціалізованої вченої ради для захисту дисертації здобувача ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» Левченка Б. І.: голова ради – доцент Кондратюк Вячеслав Миколайович, доктор медичних наук, доцент ЗВО кафедри медицини катастроф та військової медицини, штатний співробітник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; рецензент – доцент Вовк Ірина Миколаївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, штатний співробітник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; рецензент – доцент Фоміна Надія Сергіївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, штатний співробітник Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; офіційний опонент – професор Корнійчук Олена Петрівна, доктор медичних наук, завідувачка кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; офіційний опонент – професор Коваль Галина Миколаївна, доктор медичних наук, завідувачка кафедри мікробіології,

вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету Ужгородського національного університету.

Під час засідання було проаналізовано результати виконання здобувачем ступеня доктора філософії, аспіранта денної форми навчання Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова Левченка Богдана Ігоровича індивідуального плану наукових досліджень та освітньо-наукової програми, ознайомлення з текстом дисертації, опублікованими науковими статтями та тезами за темою дисертаційної роботи, висновками комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (від 03. 01. 2024 протокол № 1), а також було заслухано доповідь здобувача у вигляді публічної презентації дисертаційної роботи та відповіді здобувача на питання учасників наукового засідання.

#### **Актуальність обраної теми.**

В Україні 39,4 % новонароджених із дихальною недостатністю, які перебувають на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації, потребують проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ). Незважаючи на очевидні успіхи у проведенні ШВЛ, за певних обставин даний метод респіраторної підтримки може бути безпосередньою причиною або сприятливим фактором розвитку ускладнень у новонароджених. Значна частина ускладнень ШВЛ у неонатальному періоді зумовлена вибором методу і тривалості ШВЛ, некоректним та непослідовним використанням режимів ШВЛ. Найбільш частим інфекційним ускладненням у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень є вентилятор-асоційована пневмонія (ВАП). Дане ускладнення розглядають як другу за розповсюдженням патологію інфекційного генезу, пов'язану з наданням медичної допомоги, у пацієнтів, яким проводили штучну вентиляцію легень.

ВАП є окремою формою госпітальної пневмонії, яка виникає не менш ніж через 48 год від початку інвазивної респіраторної підтримки за відсутності легеневої інфекції на момент інтубації трахеї. Частота ВАП у дорослих пацієнтів, яким проводять ШВЛ в 6-21 разів перевищує кількість випадків серед

пацієнтів із іншими формами госпітальних пневмоній і складає 18-70 %. У дітей цей показник значно менший і становить за даними різних авторів від 3 до 22,7 %. Проте, останнім часом відмічають зростання частоти випадків ВАП серед новонароджених, спричинених умовно-патогенними мікроорганізмами, які володіють резистентністю до більшості антибіотиків. Кожен день проведення ШВЛ збільшує ризик виникнення ВАП на 1-3 %, а летальність від цієї патології сягає 70%. Механізмами розвитку ВАП вважають транслокацію умовно-патогенної мікробіоти в дихальні шляхи через аспірацію секрету ротоглотки і нестерильного шлункового вмісту, інгаляції контамінованого аерозолу, гематогенного поширення мікроорганізмів, безпосереднього потрапляння мікроорганізмів у дихальні шляхи.

В доступній літературі обмаль даних щодо характеру мікробіоти, яка транслокує дихальні шляхи новонароджених пацієнтів, хоча саме вони мають низку анатомо-фізіологічних особливостей, які сприяють реалізації ВАП. Впровадження комбінованих заходів профілактичного антимікробного спрямування та інфекційного контролю може призвести до ефективного зниження захворюваності на ВАП та раціонального використання антибіотиків. З огляду на це, існує потреба в подальшому дослідженні, спрямованому на обґрунтування даної гіпотези та встановлення потенційних взаємозв'язків між цими факторами та виникненням ВАП у новонароджених.

З урахуванням наведеного вище слід зазначити, що дисертаційна робота Левченка Б. І. на тему: «Оптимізація профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень» є своєчасною та актуальною, оскільки спрямована на вирішення актуальної важливої науково-практичної задачі, а саме підвищення ефективності профілактики інфекційних ускладнень та вдосконалення лікування новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень, шляхом мікробіологічного, клінічного обґрунтування застосування антимікробної тактики з локальним інгаляційним введенням антибіотика у складі комплексної терапії новонароджених з вентилятор-асоційованою пневмонією.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх новизна, повнота викладу в опублікованих працях.**

Дисертаційна робота Левченка Б. І. представлена, як завершене наукове дослідження, присвячене мікробіологічному вивченню біологічних властивостей та дослідженню антибіотикочутливості проблемних умовно-патогенних мікроорганізмів, пов'язаних зі спричиненням пневмонії новонароджених, асоційованої з апаратною штучною вентиляцією легень, в умовах відділення інтенсивної терапії, та розробці схеми комбінованої терапії зі спрямованим інгаляційним введенням в осередок інфекційного процесу амікацину для лікування новонароджених з респіраторними інфекційними ускладненнями. Результати дисертаційного дослідження базуються на достатній для вирішення поставлених завдань кількості мікробіологічних, лабораторних досліджень та клінічних спостережень. Дисертація виконана на сучасному науковому рівні.

Виходячи з завдань дисертаційної роботи, було проведено системний аналіз вітчизняних та світових наукових досліджень щодо існуючих даних про етіологію інфекційних ускладнень пов'язаних ШВЛ у новонароджених, акцентовано увагу на даних літератури щодо основних проблем у боротьбі з провідними мікробними патогенами, які колонізують дихальні шляхи новонароджених, зокрема висвітлено роль антибіотикорезистентності; наведено відомі сучасні підходи до лікування пацієнтів інфекційними ускладненнями органів дихання та зазначено тривожні тенденції щодо зниження ефективності традиційної стратегії системної антибіотикотерапії; розглянуто відомі сучасні дані щодо використання антисептиків для профілактики розвитку інфекційних ускладнень, пов'язаних з проведенням інвазивної респіраторної підтримки в т.ч. ШВЛ, та можливість їх використання у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених для зменшення ризиків виникнення інфекцій органів дихання.

Методи мікробіологічних та лабораторних досліджень, клінічних спостережень, математико-статистичного аналізу, які були використані в

роботі, є інформативними, сучасними та адекватними поставленим для вирішення завданням. Розроблено чіткий дизайн дослідження, який представляє логічне і послідовне розв'язання поставлених автором задач для досягнення мети дисертаційної роботи.

Дисертантом на основі проведених досліджень було проаналізовано та викладено у дисертаційній роботі оригінальні дані результатів наукових досліджень якісного та кількісного складу мікробіоти вогнищ інфекційних ускладнень респіраторної системи у новонароджених, які проходили лікування у Відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради». Автором одержано оновлені дані, які засвідчили, що в межах лікувального закладу третинного рівня надання допомоги грамнегативні бактерії (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* та *Enterobacter* spp.) виділялися як збудники інфекційних респіраторних ускладнень у новонароджених хворих у 4 рази частіше, ніж грампозитивні збудники (*S. aureus*).

Домінуючими представниками легеневого мікробіоту у вогнищах ВАП у новонароджених, які перебували на тривалій ШВЛ, встановлено *Klebsiella pneumoniae* (25,0 %), *Enterobacter cloacea*. (20,0 %.), *Staphylococcus aureus* (20,0 %) *Pseudomonas aeruginosa* (13,8 %), *Acinetobacter baumannii* (10,0 %).

Наведено нові дані щодо особливостей антибіотикочутливості провідних збудників ВАП новонароджених у ВАІТН ВОДКЛ відповідно до стандартів EUCAST. Виявлено, що штами *K. pneumoniae* (80,0 %) проявляли полірезистентність, при чому більшість із них (60,0 %) були стійкими до всіх рекомендованих для емпіричної терапії антибіотиків. Встановлено абсолютну фенотипову резистентність до офлоксацину, ципрофлоксацину, моксіфлоксацину, піперациліну/тазобактаму, іміпенему, меропонему та цефтазидиму серед ізолятів *P. aeruginosa* (100,0 %). За фенотиповими ознаками доведено високі рівні резистентності до доксицикліну та ципрофлоксацину штамів *A. baumannii* (87,5 %), 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 *S. aureus*, грампозитивного збудника ВАП новонароджених, встановлено провідні фенотипові резистотипи: резистентні до всіх антибіотиків, крім аміноглікозидів, тетрациклінів та ванкоміцину (31,3%), та резистентні до усіх антибіотиків, крім пеніцилінів та аміноглікозидів (18,8 %). Виділені клінічні штами *P. aeruginosa*, які виділяли з дихальних шляхів новонароджених з ВАП, проявляли два основних фенотипових резистотипи: резистентні до усіх антибіотиків, окрім амікацину та цефоперазону/сульбактаму (36,4%) та резистентні до усіх антибіотиків, окрім амікацину, тобраміцину та цефоперазону/сульбактаму (27,3 %). Показано, що клінічні штами *A. baumannii*, які спричиняли ВАП, були стійкими до усіх антибіотиків, окрім аміноглікозидів, меропенему, офлоксацину та цефоперазону сульбактаму (50,0%), або стійкими до всіх антибіотиків, окрім амікацину (37,5%). Автором встановлено фенотиповий резистотип панантибіотикорезистентності *K. pneumoniae* (60,0%).

Виділення клінічних штамів грамнегативних бактерій роду *Enterobacter* spp. з респіраторної системи новонароджених з ВАП доповнили існуючі уявлення щодо зростання їх значущості у спричиненні респіраторних інфекцій новонароджених, які тривалий час отримують інвазивну респіраторну підтримку, а результати дослідження чутливості до антибіотиків дозволили охарактеризувати даний рід ентеробактерій як збудників з вираженим потенціалом до появи резистентних варіантів, про що свідчили три основні фенотипові резистотипи представників цього роду бактерій: чутливі до усіх антибіотиків, крім незахищених  $\beta$ -лактамінів (19,0%); резистентні до усіх антибіотиків, окрім амікацину та стійкі до усіх антибіотиків (по 14,3 % в обох випадках).

В роботі вперше мікробіологічними методами доведено високу ефективність інгаляційного застосування через небулайзер амікацину в

комплексній програмі антибіотикотерапії новонароджених з приводу ВАП, що сприяло ранній мікробній деколонізації респіраторної системи, забезпечуючи зменшення мікробного навантаження до  $\lg(2,67 \pm 0,33)$  КУО/мл у трахеобронхіальному аспіраті та якісного зниження видового різноманіття домінуючих збудників інфекційного ускладнення, пов'язаного з ШВЛ, з їх повною елімінацією у 78,6 % випадків вже на п'яту добу лікування.

Вперше у новонароджених з ВАП було доведено ефективність додаткового використання в якості поточної профілактики під час тривалої ШВЛ антисептичних заходів, у вигляді щоденної обробки дихального контуру декасаном (0,02 % декаметоксину), що сприяло зменшенню кількості виділених збудників на 23,1 % у порівнянні з традиційною тактикою ведення пацієнтів з ВАП та суттєвому зниженню показника мікробного навантаження в дихальних шляхах новонароджених менше порогового критерію (4 lg) на п'яту добу від початку лікування, що свідчить про вагомий позитивний вплив такої дезінфекції декасаном на виключення додаткового екзогенного "поповнення" популяції мікроорганізмів в системі "дихальний контур-респіраторна система пацієнта".

Новизною характеризуються 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 незначним підвищенням резистентності на 15 % на третю добу та на 10 % на п'яту добу за відсутності при цьому суттєвих змін динамічного комплайнсу і показників тиску дихальної суміші на вдосі (PIP), зменшенням на 1,5 % підвищених значень PEER вже на п'яту добу, та зменшенні потреби кисню на 6 та 33 % на третю та п'яту добу від початку лікування, відповідно.

Вперше імунохімічними та лабораторними методами обґрунтовано та 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 та зменшенню змін клітинних



мембран в лейкоцитах через 96 год від початку інгаляційного застосування аміноглікозидного антибіотика .

Назва дисертаційної роботи чітко відповідає її змісту. Висновки та практичні рекомендації, які містяться в дисертації, є науково обґрунтованими, логічно витікають з отриманих результатів досліджень, базуються на фактичних даних та проведеному статистичному аналізі.

Основні положення дисертаційної роботи опубліковані у 15 наукових працях, з них 3 статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 статей у міжнародних цитованих фахових виданнях, які внесені до наукометричної бази даних *Scopus*, 1 стаття у науковому виданні іншої держави; результати досліджень оприлюднені у 9 тезах, що презентувались на міжнародних та вітчизняних науково-практичних конференціях професійного спрямування, що дозволило впровадити їх у навчальний процес та практичну діяльність лікувальних закладів охорони здоров'я.

### Список публікацій здобувача за темою дисертації

#### Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. **Левченко Б.І.**, Дмитрієв Д.В., Берцун К.Т., Багнюк Н.А., Назарчук О.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) (Дисертант особисто провів ретроспективний аналіз провідних збудників інфекційних ускладнень у ВАІТН і їх чутливості до антибіотиків).

2. 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. *Lekarsky Obzor* 71 (6 – 7): 237-240. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85146221527&origin=resultslist> (Здобувач особисто провів забір матеріалів для дослідження і визначив протимікробну активність антибіотиків та провів оцінку результатів).

3. 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 (6): 260-267. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85163294362&origin=resultlist> (*Автор особисто провів мікробіологічне дослідження і оцінку результатів*).
4. **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): 1-17. <https://doi.org/10.23750/abm.v94i2.13910> (*Дисертант особисто проводив інгаляційне введення антибіотика, забір сироватки крові для визначення маркерів оксидативного стресу, апоптозу, некрозу лейкоцитів.*)
5. **Левченко Богдан** (2024). Дослідження чутливості домінуючих мікробних збудників ВАП новонароджених до антисептиків декаметоксину та полігексаніду. *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)*, No 2(36): 1129-1135. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-1129-1135](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-1129-1135)
6. **Левченко Богдан** (2024). Дослідження спектру та антибіотикочутливості мікробіоти дихальних шляхів новонароджених з інфекційними ускладненнями при тривалій штучній вентиляції легень. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, Том 144 № 1: 216-222. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.216-222](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.216-222) (*Автор особисто проводив мікробіологічне дослідження, пошук та аналіз літературних джерел за темою роботи, підготував матеріали до друку*).

#### **Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:**

7. 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. (*Автор особисто провів мікробіологічне дослідження і оцінку результатів*)

8. 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). – С. 57-59. (*Здобувач особисто провів оцінку результатів та пошук і аналіз літературних джерел за темою роботи*).

9. 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. (*Автор особисто провів оцінку результатів та пошук і аналіз літературних джерел за темою роботи*)

10. 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. (*Автором особисто проведено пошук та аналіз літературних джерел за темою роботи*)

11. 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. (*Автор особисто провів мікробіологічне дослідження і оцінку результатів*)

12. Nazarchuk O., Dmytriiev D., Melnychenko M., **Levchenko B.**, Bahniuk N. Optimization of the target strategy of perioperative infusion therapy based on monitoring data of central hemodynamics in order to prevent complications12-

16.07.22, м. Кейптаун, Південно-Африканська Республіка – 11th Congress of the World Federation of Pediatric Intensive Care Societies, WFPICCS. *(Автором особисто проведено пошук та аналіз літературних джерел за темою роботи).*

13. **Левченко Б.І.**, Дмитрієв Д.В., Багнюк Н.А., Берцун К.Т., Назарчук О.А. Вплив інгаляційного введення аміноглікозидів на якість і тривалість швл у новонароджених з вап. Матеріали Конгресу Анестезіологів України 25–26 листопада 2022 року ст.48. *(Здобувач особисто провів забір матеріалів для дослідження, оцінку результатів і пошук та аналіз літературних джерел за темою роботи).*

14. **Левченко Б.** Мікробіологічне обґрунтування застосування інгаляційного введення аміноглікозидів у новонароджених з вап . П'ятий національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів та спеціалістів клінічної медицини 24-25 травня 2023 р Харків, Київ ст. 63-64. *(Дисертант особисто провів забір матеріалів, мікробіологічне дослідження і визначив протимікробну активність антибіотиків, виконав оцінку результатів, підготував матеріали до друку).*

15. **Levchenko B.** The study of eryptosis in newborns with ventilator-associate pneumonia, receiving inhaled aminoglycosides in a complex treatment International Conference on Prevention and Infection Control 2023 Geneva, Switzerland. 12–15 September 2023. *(Автор особисто проводив інгаляційне введення антибіотика, забір аналізів для визначення маркерів у сироватці крові, проводив оцінку результатів та представив результати у вигляді стендової доповіді).*

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

Теоретичне значення дисертаційного дослідження полягає у доповненні існуючої наукової інформації щодо провідних проблемних умовно-патогенних збудників, які колонізують дихальні шляхи новонароджених та є потенційними збудниками інфекційних ускладнень, пов'язаних з тривалою ШВЛ, що були визначені на прикладі лікувального закладу третинного рівня надання медичної допомоги дитячому населенню Вінницької області. Так, продемонстровано, що в структурі провідних збудників ВАП новонароджених переважають грамнегативні мікроорганізми (*Klebsiella pneumoniae* – 25,0 %, *Enterobacter*

*cloacea* – 20,0 %, *Staphylococcus aureus* – 20,0 %; *Pseudomonas aeruginosa* – 13,8 %, *Acinetobacter baumannii* – 10,0 %).

Одержані автором результати розширюють сучасні уявлення щодо чутливості проблемних збудників інфекційних ускладнень органів дихання, пов'язаних з тривалою респіраторною терапією новонароджених, до антимікробних препаратів. Показано, що виділені з дихальних шляхів штами *K. pneumoniae* (80,0 %) проявляли полірезистентність, при чому більшість із них (60,0 %) були стійкими до всіх антибіотиків; *P. aeruginosa* мали абсолютну фенотипову резистентність до офлоксацину, ципрофлоксацину, моксіфлоксацину, піперациліну/тазобактаму, іміпенему, меропонему та цефтазидиму серед ізолятів (100,0 %); *A. baumannii* демонструють високі рівні резистентності до доксицикліну та ципрофлоксацину за фенотиповими ознаками штамів (87,5 %). Важливе практичне значення мають дані щодо зростання етіологічної ролі бактерій роду *Enterobacter* spp. у розвитку ВАП новонароджених ВАІТН, як збудників з вираженим потенціалом до формування резистентних варіантів, про що свідчили три основні фенотипові резистотипи представників цього роду бактерій, а саме: резистентні до усіх антибіотиків, окрім амікацину та стійкі до усіх антибіотиків (по 14,3 % в обох випадках).

Практичне значення дисертаційної роботи полягає в тому, що отримані результати дисертаційної дослідження мікробіологічно обґрунтовують високу ефективність інгаляційного застосування через небулайзер амікацину в комплексній програмі антибіотикотерапії новонароджених з приводу ВАП. Також, доповнюють новими даними щодо ефективності додаткового використання в якості поточної профілактики під час тривалої ШВЛ антисептичних заходів у вигляді щоденної обробки дихального контуру 0,02 % декаметоксином, що дозволяє зменшити кількість мікробних чинників ВАП на 23,1 % у порівнянні з традиційною антимікробною тактикою ведення пацієнтів з ВАП та сприяє суттєвому зниженню показника мікробного навантаження в дихальних шляхах новонароджених при тривалій ШВЛ. Наведено нові дані, які переконливо свідчать, що при інгаляційному застосуванні амікацину у складі

антимікробної терапії новонароджених з ВАП, пов'язаної з тривалою ШВЛ, спостерігається покращення функціональної здатності лейкоцитів: прискорене зменшення проявів оксидативного стресу та зменшення змін клітинних мембран в лейкоцитах через 96 год від початку інгаляційного застосування аміноглікозидного антибіотика, порівняно зі стандартною схемою антибіотикотерапії.

Матеріали дисертаційних досліджень, які надають інформацію про спектр та властивості домінуючих збудників інфекційних ускладнень органів дихання новонароджених, доцільність та ефективність інгаляційного застосування амікацину у комплексному лікуванні новонароджених з респіраторними інфекційними ускладненнями, 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; мікробіології, вірусології та імунології, епідеміології, медико-біологічної фізики та інформатики Дніпровського державного медичного університету; в клінічну практику галузі охорони здоров'я, а саме лікувальну роботу ВАІТН КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради», КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради ».

### **Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому**

Робота викладена українською мовою на 170 сторінках комп'ютерного тексту (основний текст 120 сторінок), складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів досліджень, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що включає 137 найменувань (125 джерел латиницею та 12 кирилицею), додатків. Робота ілюстрована 15 таблицями та 27 рисунками.

У «Вступі» дисертації автор підкреслює актуальність теми, автор ставить конкретні завдання дослідження, характеризує об'єкт та предмет дослідження. У вступі представлені дані про наукову новизну роботи та практичне значення, апробацію матеріалів дисертації на науково-практичних конференціях, їх впровадження в практику закладів освіти та охорони здоров'я тощо.

«Огляд літератури» базується на аналізі великої кількості сучасних наукових джерел інформації, що включає 137 найменування (125 джерел латиницею та 12 кирилицею), та свідчить про вміння дисертанта опрацьовувати літературу, володіти методами аналізу та синтезу наукової інформації. У огляді окреслений сучасний стан знань аспектів профілактики інфекційних ускладнень органів дихання в новонароджених відділень інтенсивної терапії та новітніх методів лікування.

У розділі «Матеріали та методи досліджень» автор надає відомості про контингент обстежених та методи, які були використанні, описує лікарські засоби та матеріали, які застосовувались в процесі виконання досліджень. Методи адекватні поставленим завданням та достатньо інформативні.

3-й розділ присвячений характеристиці мікробного спектру збудників інфекційних ускладнень органів дихання у новонароджених. Містить дані щодо ретроспективного аналізу структури збудників, виділених з дихальних шляхів пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, наводить результати антибіотикочутливості клінічних ізолятів. В розділі представлені результати проспективного дослідження етіологічної структури вентилятор-асоційованої пневмонії у новонароджених, відображено якісну характеристику структури збудників ВАП, наведені дані про кількісну характеристику ступеню колонізації дихальних шляхів у пацієнтів, що знаходяться на тривалій ШВЛ.

4-й розділ присвячений дослідженню ефективності антимікробних засобів щодо провідних збудників вентилятор-асоційованої пневмонії у новонароджених, зокрема чутливості до антибіотиків та антисептичних препаратів декаметоксину та полігексаніду. В розділі проведений аналіз чутливості досліджуваних клінічних штамів до антибіотиків та визначені провідні фенотипові резистотипи домінуючих видів, що спричиняли інфекцію

респіраторної системи, обґрунтовано вибір антибіотика для інгаляційного введення та продемонстровані переваги декаметоксину в якості дезінфекційного засобу для обробки дихального контуру пацієнта.

У 5-му розділі наведено результати мікробіологічного та клініко-лабораторного дослідження ефективності лікування новонароджених з вентилятор-асоційованою пневмонією в залежності від антимікробної тактики, проведено статистичний аналіз та продемонстровані переваги інгаляційного введення амікацину в комплексній антимікробній терапії ВАП новонароджених як ефективного методу лікування, який пришвидшує ерадикацію збудників з вогнища інфекційного запалення, сприяє більш швидкому покращенню клінічного стану новонароджених, нормалізації параметрів оцінки вентиляції легень та лабораторних маркерів запалення та функціонального стану лейкоцитів.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» лаконічно підсумовано одержані в процесі досліджень дані, наведені рекомендації щодо удосконалення тактики лікування новонароджених з інфекційними ВАП з використанням локального інгаляційного введення антибіотика у осередок інфекційно-запального процесу, та поточної антимікробної обробки дихального обладнання антисептиком.

Основні результати роботи сформульовані у 6 ретельно конкретизованих висновках, які відображають виконання поставлених завдань та досягнення мети дисертаційного дослідження. Робота ілюстрована 14 таблицями та 26 рисунками.

Первинна документація дисертаційної роботи представлена в повному об'ємі і повністю відповідає змісту дисертаційного дослідження. Перевірка первинної документації показала повну вірогідність усіх первинних документів. Під час перевірки узагальнених даних з фактичним матеріалом виявлена їх повна відповідність.

**Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації в практиці.** Результати дисертаційної роботи є науковим обґрунтуванням мікробіологічної, клінічної доцільності та ефективності інгаляційного



застосування амікацину у комплексному лікуванні новонароджених з респіраторними інфекційними ускладненнями. Аерозольне застосування запропонованого антибіотика сприяє ранній ерадикації домінуючих збудників ВАП, зниженню ступеня оксидазного стресу, явищ апоптозу в лейкоцитах, швидшому покращенню клінічних показників пацієнтів, що, в свою чергу, скорочує термін лікування.

Результати дисертаційного дослідження обґрунтовують ефективність застосування антимікробної тактики з локальним інгаляційним введенням антибіотика у складі комплексної терапії новонароджених з вентилятор-асоційованою пневмонією, а також свідчать про доцільність використання антисептичного засобу декаметоксину для обробки дихального контуру при тривалій штучній вентиляції легень, що розширює можливості профілактики інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.

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

Принципи академічної доброчесності при виконанні дисертаційного дослідження та написання роботи Левченко Б.І. "Оптимізація профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень" не були порушені автором. За результатами перевірки дисертації на плагіат програмним засобом «Strike Plagiarism» рівень оригінальності становить 86,03 %. За перевіркою посилань комп'ютерною програмою було визначено, що наявні окремі співпадіння з власними публікаціями та загальноживаними фразами, описом стандартних загальновідомих методик, а також посиланнями на літературу.

### **Результати обговорення презентації на засіданні кафедри**

На засіданні кафедри мікробіології та запрошених представників, кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, кафедри медицини катастроф та військової медицини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова заслухано доповідь, під час якої дисертантка продемонстрував глибоке володіння матеріалами дослідження, уміння чітко відповідати на поставлені запитання, дотримуватись таймінгу

доповіді. Представлена інформація у доповіді змістовно відповідає матеріалам дослідження.

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота оформлена згідно наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації». Узагальнюючи дані, які були представлені у рецензіях, слід відзначити, що на час проведення фахового семінару для апробації дисертації всі неточності були усунені, зауваження рецензентів ліквідовані. Претензій до дисертанта та його дослідження немає. Дисертаційна робота в повній мірі відповідає спеціальності 222 «Медицина».

### **ВИСНОВОК**

Дисертація Левченка Богдана Ігоровича на тему: «Оптимізація профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень», представлена на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є завершеною науковою працею, в якій висвітлені нові науково обґрунтовані результати досліджень, виконаних здобувачем особисто, щодо вирішення науково-практичної задачі з підвищення ефективності профілактики інфекційних ускладнень та вдосконалення лікування новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень, шляхом мікробіологічного, клінічного обґрунтування застосування антимікробної тактики з локальним інгаляційним введенням антибіотика у складі комплексної терапії новонароджених з вентилятор-асоційованою пневмонією.

Результати, які були одержані під час виконання дисертаційної роботи, мають суттєве значення для сучасної медицини, а також підтверджуються документами, які засвідчують проведення таких досліджень. За визначеними основними змістовними ознаками, науковою новизною, актуальністю, теоретичним і практичним значенням, висновкам та рекомендаціям дисертація повною мірою відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою КМ від 21 березня 2022 р. № 341 та від 19 травня 2023 р. № 502 та від 3 травня 2024 р. № 507 і оформлена

відповідно до наказу МОН України № 40 від 12. 01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та рекомендується до проведення публічного захисту дисертації з метою присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».

Висновок підготовлено за результатами фахового семінару, який відбувся 06 травня 2024 року на кафедрі мікробіології за участі фахівців кафедр кафедри мікробіології та запрошених представників кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та невідкладних станів, кафедри медицини катастроф та військової медицини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

**Головуючий на засіданні**

доктор медичних наук, доцент ЗВО  
кафедри медицини катастроф та  
військової медицини  
ВНМУ ім. М. І. Пирогова

06.05.2024 р.



Вячеслав КОНДРАТЮК