

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. М.І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

**УДК:** 615.281:616.9:591.42:612.08

**Левченко Богдан Ігорович**

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ  
УСКЛАДНЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ТРИВАЛІЙ ШТУЧНІЙ  
ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ**

**222 – Медицина**

Подається на здобуття ступеня доктора філософії з галузі «Охорона здоров'я»  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

      (підписано ЕП)       Б. І. Левченко

Наукові керівники:

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

**Дмитрієв Дмитро Валерійович** професор ЗВО кафедри анестезіології,  
інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького  
національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, доктор медичних  
наук, професор.

**Вінниця – 2024**

## АНОТАЦІЯ

*Левченко Б.І.* Оптимізація профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень. – 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 дисертаційного дослідження є підвищення ефективності профілактики інфекційних ускладнень та вдосконалення лікування новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень, шляхом мікробіологічного, клінічного обґрунтування тактики комбінованого застосування антимікробних засобів.

Дисертація присвячена обґрунтуванню антимікробної тактики з топічним застосуванням антибактеріальних засобів шляхом інгаляційного введення через небулайзер на фоні стандартної системної антимікробної терапії новонароджених з інфекційними ускладненнями органів дихання. В роботі вивчено етіологію провідних збудників інфекційних ускладнень органів дихання у новонароджених з ВАП, які знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених лікувального закладу третинного рівня надання допомоги, виділено та ідентифіковано 80 клінічних ізолятів. Встановлено, що серед ізольованих від новонароджених з ВАП умовно-патогенних мікроорганізмів грамнегативні паличкоподібні бактерії виділяли у 4 рази частіше (80,0 %), ніж грампозитивних збудників. Домінуючими представниками легеневої мікробіоти вогнищ ВАП у новонароджених, які перебували на тривалій ШВЛ, визначено *Klebsiella pneumoniae* (25,0 %), *Enterobacter cloacea* (20,0 %), *Staphylococcus aureus* (20,0 %) *Pseudomonas aeruginosa* (13,8 %), *Acinetobacter baumannii* (10,0 %).

Умовно-патогенні мікроорганізми, які колонізували дихальні шляхи новонароджених, проявляли різноманітну чутливість до антибіотиків, зокрема рівень чутливості *K. pneumoniae* до амікацину склав 30,0%, що було найкращим результатом серед досліджуваної чутливості *Klebsiella* spp. до антибіотиків. Більшість *K. pneumoniae* (80,0%) проявляли ознаки резистентності до піперациліну/тазобактаму, а 95,0 % штамів – до досліджуваних цефалоспоринів. Резистентність до ципрофлоксацину і триметоприм/сульфаметоксазолу серед ізолятів роду *Klebsiella* досягала 90,0 %. Представники роду *Enterobacter* проявляли загалом нижчий рівень розвитку антибіотикорезистентності, порівняно з іншими досліджуваними мікроорганізмами. Найвищий рівень стійкості серед них був зафіксований до цефтазидиму (90,5%). Натомість частка чутливих ізолятів до цефоперазону/сульбактаму, піперациліну/тазобактаму сягала 76,2 %.

Найефективнішим серед аміноглікозидів був амікацин. В ході дослідження виявлено 71,4 % чутливих до нього *Enterobacter* spp. при частці резистентних – 23,8% ізолятів. Відповідно до рекомендацій EUCAST клінічні ізоляти *Staphylococcus* spp. в першу чергу тестували на чутливість до бензилпеніциліну та цефокситиму, визначаючи їх чутливість до усіх  $\beta$ -лактамінів. На основі результатів, виявлено стійкість *S. aureus* (75,0 %) до обох антибіотиків одночасно, що дало можливість вважати їх резистентними до пеніцилінів. Встановлено фторхінолонову резистентність серед штамів золотистого стафілококу (асб. 16; 100,0 %). Найбільшою ефективністю щодо досліджуваних *S. aureus* володів амікацин (100 % чутливих ізолятів). При вивченні чутливості за EUCAST, нами встановлено абсолютну стійкість серед досліджуваних *P. aeruginosa* до піперациліну/тазобактаму (100,0 % дослідних штамів). Подібну тенденцію спостерігали при дослідженні чутливості псевдомонад до карбапенемів та цефалоспоринів: частки стійких до іміпенему, меропонему та цефтазидиму становили 100,0%.

Найефективнішим серед аміноглікозидів був визначений амікацин, до якого частка резистентних та чутливих ізолятів *P. aeruginosa* складала 36,4 %

та 63,6 % відповідно. Отримані результати визначення чутливості ізолятів *A. baumannii* до піперациліну/тазобактаму в повній мірі підтверджували факт тотальної резистентності виділених ацінетобактерій до пеніцилінів, адже жодного чутливого мікроорганізму виявлено не було. При дослідженні чутливості ацінетобактерій до монобактамів, виявлено що 100,% штамів мікроорганізмів були резистентними до азтреонаму. Частка резистентних *A. baumannii* до ципрофлоксацину та доксицикліну становила 87,5%. Частка чутливих до амікацину ацінетобактерій складала 87,5%, при чому інші 12,5% мали помірну стійкість до антибіотика.

При порівняльному дослідженні дії антисептиків на клінічні штами бактерій, що спричиняли ВАП новонароджених, було виявлено, що декаметоксин в достовірно нижчих, ніж полігексанід, концентраціях забезпечував бактериостатичний ефект на штами *S. aureus* ( $p < 0,001$ ), *A. baumannii* ( $p < 0,05$ ) та *K. pneumoniae* ( $p < 0,05$ ). Достовірних відмінностей у бактериостатичній дії антисептиків на штами *Enterobacter spp.* та *P. aeruginosa* не було виявлено ( $p > 0,05$ ), однак встановлені незначні переваги декаметоксину щодо клінічних ізолятів ентеробактеру, в той час як полігексанід виявився більш ефективним щодо псевдомонад.

При порівнянні МБцК досліджуваних препаратів для різних штамів було виявлено, що декаметоксин в достовірно нижчих, ніж полігексанід, концентраціях створював бактерицидну дію на штами *S. aureus* ( $16,59 \pm 2,35$  мкг/мл,  $p < 0,001$ ) та *A. baumannii* ( $33,19 \pm 6,88$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ), клінічні штами *Enterobacter spp.* та *P. aeruginosa* гинули при концентрації  $53,19 \pm 8,82$  мкг/мл та  $90,91 \pm 17,60$  мкг/мл, відповідно, які не мали статистично достовірних відмінностей за відповідний показник для полігексаніду ( $p > 0,05$ ). Для *K. pneumoniae* показник достовірності відмінності результатів мав порогове значення ( $p = 0,050$ ), хоча отримані дані МБцК декаметоксину були меншими за такі у полігексаніду на 44 %. При вивченні переваг одного із препаратів одночасно за обома досліджуваними показниками чутливості штамів мікроорганізмів (МБсК та МБцК), достовірні відмінності на користь

декаметоксину мали місце лише при дослідженні на штами *S. aureus* ( $F(2, 29) = 7,71$ ;  $p = 0,002$ ; Wilk's  $\Lambda = 0,653$ ). Пограничні значення достовірності були продемонстровані для штамів *A. baumannii* ( $F(2, 13) = 3,574$ ;  $p = 0,057$ ; Wilk's  $\Lambda = 0,645$ ). Щодо інших штамів, то для них мали місце ще нижчі показники достовірності відмінностей: *K. pneumoniae* ( $F(2, 37) = 2,531$ ;  $p = 0,093$ ; Wilk's  $\Lambda = 0,88$ ), *P. aeruginosa* ( $F(2, 19) = 1,916$ ;  $p = 0,174$ ; Wilk's  $\Lambda = 0,832$ ), *Enterobacter* spp. ( $F(2, 39) = 0,26$ ;  $p = 0,772$ ; Wilk's  $\Lambda = 0,987$ ).

Згідно отриманих результатів бактеріологічного контролю динаміки елімінації збудників ВАП з дихальних шляхів пацієнтів групи спостереження (основна група) встановлено швидке суттєве зниження з 28 до 6 позитивних культур біоматеріалу серед обстежених в групі на п'ятий день спостереження, тобто відбувалась елімінація 78,6 % збудників ВАП. Водночас, застосування тільки стандартної схеми лікування (група порівняння 1) протягом також ж терміну бактеріологічного контролю забезпечувала елімінацію 7,7 % від вихідної кількості збудників інфекції дихальних шляхів. Впровадження в комплексну терапію додаткових антисептичних заходів у вигляді обробки дихального контуру декасаном (група порівняння 2) сприяло зменшенню кількості позитивних культур з дихальних шляхів на 23,1 %. Рівень мікробної колонізації дихальних шляхів істотно зменшувався в основній групі пацієнтів: виражене в lg мікробне навантаження дорівнювало  $2,67 \pm 0,33$  КУО/мл, в той час як відповідні показники в групах порівняння становили  $4,59 \pm 0,41$  КУО/мл (група 1) та  $3,70 \pm 0,24$  КУО/мл (група 2). Визначені показники мікробного навантаження в групі спостереження та групі порівняння 2 ( $2,67 \pm 0,33$  КУО/мл та  $3,70 \pm 0,24$  КУО/мл, відповідно) знаходилися нижче діагностичного рівня ( $4 \pm 0$  КУО/мл в десятковому логарифмі), що доводило успішну елімінацію збудників ВАП з дихальних шляхів хворих групи спостереження вже на п'яту добу застосування запропонованої схеми антибактеріальної терапії, а також про позитивну прогностичну динаміку очищення дихальних шляхів від мікробних колонізаторів в групі порівняння 2, що підтверджує ефективність додатково впровадженої антимікробної обробки дихального контуру

декасаном у комплексі заходів, спрямованих на боротьбу з госпітальними мікроорганізмами під час тривалої ШВЛ новонароджених.

Одержані в роботі результати клінічного спостереження за новонародженими із інфекційними ускладненнями дихальних шляхів, пов'язаних з тривалою штучною вентиляцією легень, підтверджують ефективність додаткового локального інгаляційного застосування амікацину у складі комплексної програми антимікробної терапії. Так, доведено що в групі із застосуванням інгаляційного введення антибіотиків суттєвих змін динамічного комплайнсу на третю добу спостереження не було зареєстровано, а в групі із застосуванням системної антибактеріальної терапії (група порівняння 1) у відповідний термін визначали достовірне зменшення динамічного комплайнсу в 1,7 разів (на 42 %) ( $p < 0,05$ ). Нормалізація показників динамічного комплайнсу в групі відбувалась тільки на п'яту добу.

В групі порівняння для досягнення достатньої сатурації киснем на третю добу спостереження було достовірно виявлено необхідність підвищення значень позитивного тиску наприкінці видиху (PEEP) на 10 % в порівнянні з вихідними даними ( $p < 0,05$ ); на п'яту добу спостерігали повернення показників до значень, які реєстрували до початку лікування ВАП. Натомість, проведене лікування в групі спостереження дозволило досягти ефективної сатурації киснем при підвищенні PEEP всього на 3 % на третю добу та зменшенні на 1,5 % на п'яту добу.

Встановлено, що середнє значення тиску на вдиху (PIP) зростало до п'ятої доби. В групі із застосуванням системної антибактеріальної терапії на третю добу PIP збільшилось на 4 %, а на п'яту - на 8 % від початку лікування. А в групі з інгаляційним застосуванням антибіотика суттєвих змін PIP не реєстрували. Вміст кисню під час вентиляції зріс на 9 % на третю добу і зменшився тільки на п'яту добу в групі порівняння 1. В основній групі, навпаки, відсоток кисню зменшився на 6 % на третю добу, а на п'яту – на 33% від початку лікування. В групі хворих з використанням інгаляційного введення антибіотиків частота серцевих скорочень зменшилась на 3 % на третю добу і

на 9 % на п'яту добу. Показники середнього артеріального тиску практично не змінювалися на 3 добу, а на п'яту зросли на 2 %. Насичення крові киснем – сатурація впродовж п'яти діб спостереження суттєво не змінювалась, спостерігали зростання даного показника на 1 % лише на п'яту незалежно від обраної тактики антибактеріальної терапії.

В результаті порівняння даних спостереження нами було встановлено, що середні показники тривалості ШВЛ в групі порівняння 1 склали  $9,34 \pm 4,01$  діб, а в групі із використанням інгаляційного введення амікацину  $7,91 \pm 2,23$  діб, що на 15 % менше, ніж в групі порівняння з вірогідністю  $p < 0,05$ . Згідно показників лабораторного дослідження крові встановлено, що у групі із застосуванням системної антибактеріальної терапії кількість лейкоцитів достовірно зменшилась на 5 % та 23 % на третю та п'яту добу, відповідно, від початку лікування ( $p < 0,05$ ). В групі хворих з використанням додаткового інгаляційного введення антибіотику (основна група) реєстрували зниження лейкоцитозу на 26 % на третю і на 48 % на п'яту доби, з вірогідністю ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів групи порівняння 1 на третю добу лікування встановлено достовірне зменшення показників рівню лактату та СРБ на 20 % та 15%, відповідно, на п'яту добу - на 39 % та 23%, відповідно ( $p < 0,05$ ). Обидва відповідні показники у пацієнтів основної групи зменшувались на 28 % та 63 % на третю та на п'яту добу, відповідно ( $p < 0,05$ ).

Отже, результати мікробіологічного, клініко-лабораторного досліджень обґрунтовують ефективність застосування тактики антимікробного лікування, яка полягає у локальному інгаляційному введенні антибіотику у складі комплексної терапії новонароджених з вентилятор-асоційованою пневмонією. За даними мікробіологічного контролю виявлено доцільність використання антисептичного засобу декасану для обробки дихального контуру при тривалій штучній вентиляції легень з метою зменшення мікробного навантаження в зоні інфекційного запалення, що розшире можливості профілактики інфекційних ускладнень, пов'язаних з

наданням медичної допомоги у відділенні інтенсивної терапії новонароджених.

**Ключові слова:** антибіотики, антибіотикорезистентність, антимікробні препарати, антисептичні засоби, вентилятор-асоційована пневмонія, відділення інтенсивної терапії, грампозитивні бактерії, грамнегативні збудники, діти, інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги, нозокоміальні інфекційні ускладнення, протимікробна активність, умовно-патогенні мікроорганізми, фенотипова резистентність, штучна вентиляція легень.

## SUMMARY

*Levchenko B.I.* Optimization of the prevention and treatment of infectious complications in newborns during long-term artificial ventilation. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" in the specialty 222 "Medicine". - Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2024.

The aim of the thesis research is to increase the effectiveness of the prevention of infectious complications and to improve antibacterial therapy of long-term artificially ventilated newborns, through microbiological and clinical substantiation of the tactics of the combined use of antimicrobial agents.

The thesis is devoted to the substantiation of antimicrobial tactics to care artificially inhaled newborns with infectious complications of the respiratory system, that include topical application of antibacterial agents by inhalation through a nebulizer along standard systemic antimicrobial therapy. In the work, the etiology of the leading pathogens of infectious complications of newborns' respiratory system with VAP who were treated in the neonatal intensive care unit of a tertiary care medical institution, was studied; 80 clinical isolates were isolated and identified. It was established that among the opportunistic microorganisms isolated



from newborns with VAP, gram-negative rod-shaped bacteria were isolated 4 times more often (80.0%) than gram-positive pathogens. *Klebsiella pneumoniae* (25.0%), *Enterobacter cloacea* (20.0%), *Staphylococcus aureus* (20.0%), *Pseudomonas aeruginosa* (13.8%), and *Acinetobacter baumannii* (10.0%) were identified as the dominant causes of the VAP in newborns, who were on long-term mechanical ventilation.

Opportunistic microorganisms, which colonized the respiratory tract of newborns, showed various sensitivity to antibiotics, in particular, the 30.0% of *K. pneumoniae* isolates were sensitive to amikacin, that was the best result among the sensitivity level of *Klebsiella* spp. to antibiotics. The majority of *K. pneumoniae* isolates (80.0%) were resistant to piperacillin/tazobactam, and 95.0% of isolated strains showed resistance to the tested cephalosporins. About 90.0% of *Klebsiella* spp. isolates were resistant to ciprofloxacin and trimethoprim/sulfamethoxazole. *Enterobacter* spp. strains showed the lower level of antibiotic resistance compared to other studied microorganisms. The highest level of resistance among them was recorded to ceftazidime (90.5%). Instead, the share of isolates sensitive to cefoperazone/sulbactam, piperacillin/tazobactam reached 76.2%.

Amikacin was the most effective among aminoglycosides. During the study, 71.4% isolates of *Enterobacter* spp. were found to be sensitive to it, and 23.8% of them were resistant. According to EUCAST recommendations, clinical isolates of *Staphylococcus* spp. were tested for sensitivity to benzylpenicillin and cefoxitim first of all, determining their sensitivity to all  $\beta$ -lactams. Based on our results, the resistance of *S. aureus* (75.0% of clinical isolates) to both antibiotics was found, which made it possible to consider them resistant to penicillins. Fluoroquinolone resistance was established among strains of *Staphylococcus aureus* (abs. 16; 100.0%). Amikacin was revealed as the most effective against the isolated *S. aureus* (100% of sensitive isolates). When studying sensitivity according to EUCAST, we established absolute resistance among the tested *P. aeruginosa* to piperacillin/tazobactam (100.0% of the tested strains). A similar trend was observed when studying the sensitivity of pseudomonads to carbapenems and cephalosporins:

all isolated strains were resistant to imipenem, meropenem and ceftazidime (100.0%).

Resistance/sensitivity share to amikacin among *P. aeruginosa* isolates was 36.4% and 63.6%, respectively, so amikacin was determined to be the most effective among the aminoglycosides against *P. aeruginosa*. We got results which confirmed the fact of the total resistance of the isolated acinetobacteria to penicillins, because no sensitive *A. baumannii* isolates were found to piperacillin/tazobactam. It was found that 100% of clinical isolates of that species were resistant to aztreonam. The 87.5% of *A. baumannii* strains were resistant to ciprofloxacin as well as to doxycycline. The share of sensitive to amikacin acinetobacter was 87.5%, while the other 12.5% had moderate resistance to that antibiotic.

In a comparative study of the antiseptics action on clinical bacterial strains causing VAP in newborns, it was found that decamethoxine in significantly lower concentrations than polyhexanide inhibited the growth of *S. aureus* ( $p < 0.001$ ), *A. baumannii* ( $p < 0, 05$ ) and *K. pneumoniae* ( $p < 0.05$ ). Significant differences in the bacteriostatic effect of antiseptics on strains of *Enterobacter* spp. and *P. aeruginosa* was not detected ( $p > 0.05$ ), however, slight advantages of decamethoxine against clinical isolates of *Enterobacter* were established, while polyhexanide was more effective against pseudomonads

When comparing the minimal cidal concentration (MCC) of the studied antiseptics for different strains, it was found that decamethoxine in significantly lower concentrations than polyhexanide had a bactericidal effect on *S. aureus* ( $16.59 \pm 2.35 \mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0.001$ ) and *A. baumannii* ( $33.19 \pm 6.88 \mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0.05$ ) strains, clinical strains of *Enterobacter* spp. and *P. aeruginosa* died at MCC equal to  $53.19 \pm 8.82 \mu\text{g/ml}$  and  $90.91 \pm 17.60 \mu\text{g/ml}$ , respectively, which did not have statistically significant differences for the corresponding data for polyhexanide ( $p > 0.05$ ) For *K. pneumoniae*, the reliability of the results difference had a threshold value ( $p = 0.050$ ), although the obtained MCC of decamethoxine were smaller than those of polyhexanide by 44%. When studying the advantages of one of the drugs simultaneously for both investigated sensitivity indicators of strains of

microorganisms (MIC and MCC), significant differences in favor of decamethoxine occurred only for *S. aureus* strains ( $F(2, 29) = 7.71$ ;  $p = 0.002$ ; Wilk's  $\Lambda = 0.653$ ). Limits of confidence were demonstrated for *A. baumannii* strains ( $F(2, 13) = 3.574$ ;  $p = 0.057$ ; Wilk's  $\Lambda = 0.645$ ). As for the other strains, they had even lower reliability indicators of differences: *K. pneumoniae* ( $F(2, 37) = 2.531$ ;  $p = 0.093$ ; Wilk's  $\Lambda = 0.88$ ), *P. aeruginosa* ( $F(2, 19) = 1.916$ ;  $p = 0.174$ ; Wilk's  $\Lambda = 0.832$ ), *Enterobacter* spp. ( $F(2, 39) = 0.26$ ;  $p = 0.772$ ; Wilk's  $\Lambda = 0.987$ ).

According to the bacteriological control results, which demonstrated the dynamics of VAP pathogens elimination from the respiratory tract of patients in the observation group (the main group), a rapid significant decrease was established from 28 to 6 positive respiratory cultures among those examined in the group on the fifth day of observation, i.e., 78.6% of VAP pathogens had been eliminated by that term. At the same time, the only standard therapy (comparison group 1) during the same period led to the elimination of 7.7% of respiratory pathogens as it was proved by bacteriological control. The introduction of additional antiseptic measures in the complex therapy such as respiratory circuit treatment with decasan (comparison group 2) decreased the number of positive cultures from the respiratory tract by 23.1%. The level of microbial colonization of the respiratory tract was significantly reduced in the main group of patients: the microbial load expressed in lg was equal to  $2.67 \pm 0.33$  CFU/ml, while the corresponding marker in the comparison groups were  $4.59 \pm 0.41$  CFU/ml (group 1) and  $3.70 \pm 0.24$  CFU/ml (group 2). The determined indicators of the microbial load in the observation group and comparison group 2 ( $2.67 \pm 0.33$  CFU/ml and  $3.70 \pm 0.24$  CFU/ml, respectively) were below the diagnostic level ( $4 \pm 0$  CFU/ml in the decimal logarithm), which proved the successful elimination of VAP pathogens from the respiratory tract of patients in the observation group by the fifth day of proposed antibacterial therapy, as well as the positive prognostic dynamics of cleaning the respiratory tract from microbial colonization in the comparison group 2, which confirms the effectiveness of additionally introduced antimicrobial treatment of the respiratory circuit with decasan in a complex of measures aimed at combating hospital microorganisms

during long-term mechanical ventilation of newborns.

The results of clinical observation of newborns with respiratory infections associated with long-term artificial lung ventilation confirmed the effectiveness of proposed local inhalation of amikacin as part of a comprehensive program of antimicrobial therapy. Thus, it was proven that in the group of newborns, which were inhaled with antibiotics, no significant changes in dynamic compliance were registered on the third day of observation, and in the group with the use of systemic antibacterial therapy (comparison group 1) in the corresponding period, a reliable decrease in dynamic compliance by 1.7 times was determined (by 42%) ( $p < 0.05$ ). Normalization of dynamic compliance indicators in the group occurred only on the fifth day.

In the comparison group, in order to achieve sufficient oxygen saturation on the third day of observation, the need to increase positive end-expiratory pressure (PEEP) values by 10% compared to the initial data was reliably revealed ( $p < 0.05$ ); on the fifth day, the data returned to the values recorded before the start of VAP treatment. On the other hand, the treatment in the observation group made it possible to achieve effective oxygen saturation with an increase in PEEP of only 3% on the third day and a decrease of 1.5% on the fifth day.

It was established that the average value of inspiratory pressure (PIP) increased until the fifth day. In the group, which got systemic antibacterial therapy, the PIP increased by 4% on the third day, and by 8% on the fifth day from the start of treatment. And in the group, which got inhaled antibiotic additionally to systemic therapy, no significant changes of PIP were recorded. Oxygen content during ventilation increased by 9% on the third day and decreased only on the fifth day in comparison group 1. In the main group, on the contrary, the percentage of oxygen decreased by 6% on the third day, and by 33% on the fifth day from the start of treatment. In the group of patients, who were inhaled with antibiotics, the heart rate decreased by 3% on the third day and by 9% on the fifth day. Indicators of average arterial pressure did not change on the 3rd day, and on the fifth day they increased by 2%. Blood oxygen saturation during five days of observation did not change

significantly, an increase of this indicator by 1% was observed only by a fifth, regardless of the chosen tactics of antibacterial therapy.

As a result of the comparison of observational data, we found that the average duration of mechanical ventilation in comparison group 1 was  $9.34 \pm 4.01$  days, and in the group using inhalation administration of amikacin was  $7.91 \pm 2.23$  days, which is 15% less, than in the comparison group with a probability of  $p < 0.05$ . According to the data of blood cell count (BCC) test, it was established that in the group with the use of systemic antibacterial therapy, the number of leukocytes significantly decreased by 5% and 23% on the third and fifth days after therapy started, respectively ( $p < 0.05$ ). In the group of patients with the use of additional inhalation administration of an antibiotic (the main group), a decrease in leukocytosis by 26% on the third and by 48% on the fifth day was recorded, with probability ( $p < 0.05$ ).

In patients of comparison group 1, on the third day of treatment, a significant decrease in lactate and CRP levels was established by 20% and 15%, respectively, on the fifth day - by 39% and 23%, respectively ( $p < 0.05$ ). Both relevant indicators in patients of the main group decreased by 28% and 63% on the third and fifth day, respectively ( $p < 0.05$ ).

Therefore, the results of microbiological, clinical and laboratory studies justify the effectiveness of the antimicrobial therapy tactics, which consists in the local inhalation of an antibiotic as part of the complex antibacterial care of newborns with ventilator-associated pneumonia. According to the data of microbiological control, the expediency of the antiseptics decasan use for the treatment of the respiratory circuit during long-term artificial ventilation in order to reduce the microbial load in the zone of infectious inflammation, which would expand the possibilities of infectious complications prevention associated with the medical care in the neonatal intensive care unit, was revealed.

Key words: antibiotics, antibiotic resistance, antimicrobial drugs, antiseptics, ventilator-associated pneumonia, intensive care unit, gram-positive bacteria, gram-negative pathogens; children, health-care associated infections, nosocomial

infectious complications; antimicrobial activity, opportunistic pathogens, phenotypic resistance, mechanical lung ventilation.

## 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)
2. 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. *Lekarsky Obzor* 71 (6 – 7): 237-240. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85146221527&origin=resultslist>
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=resultslist>
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>
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)

### 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.
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.
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.
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.



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.

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 complications 12-16.07.22, м. Кейптаун, Південно-Африканська Республіка – 11th Congress of the World Federation of Pediatric Intensive Care Societies, WFPICCS.

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.

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.

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.

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	21
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1. МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЮЧОВИХ АСПЕКТІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ТРИВАЛІЙ ШТУЧНІЙ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ ТА СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЇХ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	31
1.1 Стійкість до протимікробних засобів умовно-патогенних мікроорганізмів як збудників вентилятор-асоційованих інфекційних ускладнень у новонароджених – серйозна загроза ефективності антимікробної терапії.....	31
1.2 Мікробіологічна характеристика структури та властивостей провідних збудників інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень – сучасний стан проблеми.....	32
1.3. Переваги та недоліки інгаляційного введення антибіотиків при ВАП .....	39
1.4. Сучасні аспекти профілактики інфекційних ускладнень органів дихання при тривалій штучній вентиляції легень .....	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	51
2.1. Загальний дизайн дослідження.....	51
2.2.Характеристика досліджуваних лікарських антисептичних препаратів.....	53
2.3. Методи мікробіологічних досліджень.....	55
2.4.Методика дослідження показників змін клітинної мембрани лейкоцитів та активних форм кисню у новонароджених з ВАП.....	57
2.5. Клінічна характеристика новонароджених, які були включені до дослідження.....	61

2.6. Методи загально-клінічного обстеження.....	64
2.7. Методи статистичного аналізу отриманих результатів.....	65
РОЗДІЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕКТРУ ПРОВІДНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПОВ'ЯЗАНИХ З ТРИВАЛОЮ ШТУЧНОЮ ВЕНТИЛЯЦІЄЮ ЛЕГЕНЬ НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	67
3.1. Ретроспективний аналіз структури збудників виділених з дихальних шляхів пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії новонароджених за 2020 р.....	67
3.2. Характеристика структури та антибіотикочутливості збудників виділених з дихальних шляхів новонароджених які перебували на ШВЛ у ВАІТН за 2020 р.....	69
3.3. Характеристика спектру провідних збудників ВАП виділених з дихальних шляхів новонароджених у ВАІТН за результатами ретроспективно дослідження (2020 р).....	73
3.4. Проспективне дослідження етіологічної структури вентилятор-асоційованої пневмонії у новонароджених: якісна та кількісна характеристика.....	76
РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ ЩОДО ПРОВІДНИХ ЗБУДНИКІВ ВАП У НОВОНАРОДЖЕНИХ.....	83
4.1. Характеристика чутливості до антибіотиків збудників інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень.....	83
4.2. Характеристика чутливості збудників ВАП у новонароджених до антисептичних препаратів.....	95
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО ТА КЛІНІКО- ЛАБОРАТОРНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ВЕНТИЛЯТОР-АСОЦІЙОВАНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД АНТИМІКРОБНОЇ ТАКТИКИ.....	98

5.1 Мікробіологічний контроль ефективності лікування новонароджених з ВАП.....	98
5.2 Характеристика змін респіраторних показників новонароджених з ВАП в залежності від антимікробної тактики.....	107
5.3. Характеристика загальноклінічних показників стану новонароджених з ВАП в процесі лікування.....	109
5.4. Тривалість лікування новонароджених з ВАП в залежності від антимікробної тактики.....	110
5.5. Дослідження динаміки зміни лабораторних показників у новонароджених з ВАП в залежності від антимікробної тактики лікування.....	111
5.6. Характеристика клітинних мембран лейкоцитів новонароджених з ВАП в залежності від антимікробної тактики лікування.....	113
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	120
ВИСНОВКИ.....	131
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	135
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	137
ДОДАТОК А.....	159
ДОДАТОК Б.....	163
ДОДАТОК В.....	170

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВНМУ – Вінницький національний медичний університет ім. М. І.

Пирогова

ДДМ – диско-дифузійний метод

КУО – колонії утворюючі одиниці

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

МБсК – мінімальна бактеріостатична концентрація

МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація

НДР - науково дослідна робота

EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing /

Європейський комітет по визначенню чутливості мікроорганізмів

АМР антимікробна резистентність

БАЛ бронхоальвеолярний лаваж

КУО/мл колонієутворюючих одиниць на мілілітр

ВІТ відділення інтенсивної терапії

ВАІТН відділення анестезіології та інтенсивної терапії

новонароджених

ВАП вентилятор-асоційована пневмонія

ШВЛ штучна вентиляція легень

МВ муковісцидоз

MDR мультирезистентні до лікарських засобів

ЄТКМІХ Європейське товариство клінічної мікробіології та  
інфекційних хвороб

PBS фосфатно-сольовий буфер

## ВСТУП

**Актуальність теми.** В Україні 39,4 % новонароджених із дихальною недостатністю, які перебувають на лікуванні у відділенні 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 стати 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) [1 - 4].

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 стійкістю до більшості антибіотиків. Кожен день проведення ШВЛ збільшує ризик виникнення ВАП на 1-3 %, а летальність від цієї патології сягає 70% [5-9].

Механізмами розвитку ВАП вважають транслокацію умовно-патогенної мікробіоти в дихальні шляхи через аспірацію секрету ротоглотки і нестерильного шлункового вмісту, інгаляцію контамінованого аерозолу, гематогенного поширення мікроорганізмів, безпосереднього потрапляння мікроорганізмів у дихальні шляхи [10].

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 [11]. Впровадження комбінованих заходів протимікробного контролю та інфекційного контролю може призвести до ефективного зниження захворюваності на ВАП та використання антибіотиків [12].

Встановлення та вивчення етіологічних факторів може допомогти в покращенні профілактики та раннього лікування ВАП, таким чином покращуючи прогноз для новонароджених пацієнтів. 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 [13].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота 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.

**Мета** – підвищення ефективності профілактики інфекційних ускладнень та вдосконалення тактики лікування новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень, шляхом мікробіологічного, клінічного обґрунтування тактики комбінованого застосування антимікробних засобів.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити етіологічну структуру інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій ШВЛ, з визначенням питомої ваги провідних

умовно-патогенних мікроорганізмів.

2. Провести мікробіологічне дослідження ефективності антибактеріальних засобів щодо етіологічно значущих умовно-патогенних збудників інфекційних ускладнень органів дихання при ШВЛ у новонароджених.

3. На основі характеристики показників чутливості та домінуючих механізмів резистентності обґрунтувати принципи раціональної антимікробної тактики при вентилятор-асоційованій пневмонії новонароджених внаслідок тривалої ШВЛ.

4. Вивчити в динаміці закономірності змін респіраторних параметрів новонароджених з інфекційними ускладненнями при тривалій ШВЛ в залежності від антимікробної тактики.

5. Оцінити в динаміці мікробіологічні показники, рівень активних форм кисню в лейкоцитах, ступінь апоптозу та некрозу лейкоцитів, опосередковані зміни клітинної мембрани циркулюючих лейкоцитів у пацієнтів з різною тактикою антимікробної терапії при тривалій ШВЛ.

**Об'єкт досліджень** – інфекційні ускладнення дихальних шляхів у новонароджених, пов'язані з тривалою ШВЛ.

**Предмет досліджень** – видовий склад та властивості мікробіоти, яка контамінує дихальний контур та колонізує органи дихання новонароджених з інфекційними ускладненнями, пов'язаними з тривалою ШВЛ; комплекс мікробіологічних, клінічних, клініко-фізіологічних, функціональних і метаболічних показників у даної категорії хворих за умов комбінованого застосування антимікробних засобів.

**Методи дослідження.** *Інформаційно-аналітичний* (систематизація та узагальнення літературних даних щодо мікробіологічних аспектів розвитку, профілактики, лікування інфекційних ускладнень органів дихання у новонароджених); *мікробіологічні* (мікроскопічний метод, бактеріологічний метод, визначення чутливості мікроорганізмів до протимікробних засобів); *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, дисперсійний аналіз (ANOVA, MANOVA).

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

Одержано нові дані щодо особливостей антибіотикочутливості провідних збудників ВАП новонароджених у ВАІТН ВОДКЛ відповідно до стандартів EUCAST. Виявлено, що 80,0 % штамів *K. pneumoniae* проявляли полірезистентність, при чому більшість із них (60,0 %) були стійкими до всіх антибіотиків. Встановлено абсолютну фенотипову резистентність до офлоксацину, ципрофлоксацину, моксіфлоксацину, піперациліну/тазобактаму, іміпенему, меропонему та цефтазидиму серед ізолятів *P. aeruginosa* (100,0 %). Доведено високі рівні фенотипової резистентності до доксицикліну та ципрофлоксацину клінічних 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 грампозитивного збудника ВАП новонароджених *S. aureus* встановлено провідні фенотипові резистотипи, що характеризуються резистентністю до всіх антибіотиків, крім аміноглікозидів, тетрациклінів та

ванкоміцину (31,3%), а також стійкістю до усіх антибіотиків, крім пеніцилінів та аміноглікозидів (18,8 %). Збудники ВАП, яких найчастіше виділяли з трахеобронхіального дерева новонароджених, що перебувають на ШВЛ, були представлені грам-негативними мікроорганізмами. Клінічні штами *P. aeruginosa* 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 респіраторні полірезистентні клінічні штами *A. baumannii* були стійкими до усіх антибіотиків, окрім аміноглікозидів, меропенему, офлоксацину та цефоперазону /сульбактаму ( 50,0%), або стійкими до всіх антибіотиків, окрім амікацину (37,5%). Для клінічних ізолятів з респіраторної системи новонароджених виду *K. pneumoniae* був встановлений основний фенотиповий резистотип, який характеризується панантибіотикорезистентністю (60,0%).

Результати дослідження антибіотикочутливості клінічних штамів грамнегативних бактерій роду *Enterobacter* spp., доповнили існуючі уявлення щодо їх етіологічної ролі у розвитку ВАП новонароджених ВАІТН в якості збудників з вираженим потенціалом до появи резистентних варіантів, про що свідчили три основні фенотипові резистотипи представників цього роду бактерій, а саме: чутливі до усіх антибіотиків, крім незахищених  $\beta$ -лактамів (19,0%); резистентні до усіх антибіотиків, окрім амікацину та стійкі до усіх антибіотиків (по 14,3 % в обох випадках).

В роботі вперше мікробіологічно доведено високу ефективність інгаляційного застосування амікацину через небулайзер в комплексній програмі антибіотикотерапії новонароджених з приводу ВАП, що сприяло ранній деколонізації трахеобронхіального біотопу умовно-патогенними мікроорганізмами, забезпечувало зменшення мікробного навантаження в аспіраті до  $1g (2,67 \pm 0,33 \text{ КУО/мл})$  та призводило до зменшення видового різноманіття домінуючих збудників інфекційного ускладнення з їх ефективною (до 78,6 %) елімінацією вже на п'яту добу лікування.

Вперше у новонароджених з ВАП було доведено ефективність додаткового використання антисептичних заходів в якості поточної профілактики під час тривалої ШВЛ, які полягали у щоденній обробці дихального контуру декасаном (0,02 % декаметоксину). Запроваджені заходи сприяли звуженню видового спектру збудників на 23,1 % у порівнянні з відповідними даними в групі пацієнтів, до яких застосовували традиційну тактику ведення ВАП без зазначених антисептичної процедури, а також суттєвому зниженню показника мікробного навантаження дихальних шляхів новонароджених менше порогового критерію (4 lg). Отримані результати свідчать 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 PEEP вже на п'яту добу, та зменшенні потреби кисню на 6 % на третю добу та на 33% на п'яту добу від початку лікування.

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 ( $p < 0,01$ ).

**Практичне значення дисертаційного дослідження.** Виконані 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, визначеного мікробіологічними методами як ефективного щодо циркулюючої у ВАІТН умовно-патогенної мікробіоти, сприяє ранній ерадикації домінуючих збудників ВАП, зниженню ступеня оксидативного стресу (ступінь генерації АФК) у лейкоцитах та рівня життєздатність/апоптоз/некроз циркулюючих лейкоцитів, пришвидшує покращення клінічних показників новонароджених з ВАП та скорочує термін лікування.

Результати дисертаційного дослідження були впроваджені в науково-педагогічну роботу медичних ЗВО і використовуються на кафедрах мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, мікробіології ВНМУ ім. М. І. Пирогова; мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету; мікробіології, вірусології та імунології Івано-Франківського національного медичного університету, мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного університету; а також впроваджено в практичну галузь охорони здоров'я, а саме в лікувальну роботу ВАІТН КНП "Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради" та КНП "Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради".

**Особистий внесок здобувача.** 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, виконував

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. За консультативної підтримки співробітників Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України (доц. Оніщенко А.І., Ткаченко А. С.), автором виконано забір та підготовку матеріалу для 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). Дисертатом самостійно 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 респіраторних інфекційних ускладненнях, пов'язаних з ШВЛ (ВАП). Кожна з наукових публікацій містить результати, які були виконані в рамках дисертаційного дослідження, що дозволило цілісно обґрунтувати наукову концепцію роботи та відображає вагомий внесок автора.

**Апробація результатів дослідження.** Основні наукові положення дисертації були висвітлені та представлені для широкого обговорення та позитивно оцінено науковою спільнотою на 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); The European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) Online Xperience Congress (Athens, Greece, 2021); 11<sup>th</sup> 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); 7<sup>th</sup> International Conference on Prevention & Infection Control (ICPIC) (Женева, Швейцарія 2023).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 15 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*, 9 тез доповідей в матеріалах наукових конференцій.

**Обсяг та структура дисертації.** 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 використаної літератури, що включає 137 найменування (125 джерел латиницею та 12 кирилицею), додатків. Робота ілюстрована 15 таблицями та 27 рисунками.

## РОЗДІЛ І

### МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЮЧОВИХ АСПЕКТІВ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ТРИВАЛІЙ ШТУЧНІЙ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНЬ ТА СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ЇХ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### **1.1. Стійкість до протимікробних засобів умовно-патогенних мікроорганізмів як збудників вентилятор-асоційованих інфекційних ускладнень у новонароджених – серйозна загроза ефективності антимікробної терапії**

Опубліковані звіти ВООЗ наголошують про нагальну потребу вироблення ефективних стратегій боротьби з бактеріальними інфекціями. Повідомляють, що “золота ера” лікування антибіотиками закінчилася, і настає криза, яка може перерости в потенційно катастрофічний вимір. Пролонговані терміни перебування пацієнтів з важкими інфекційними захворюваннями та ускладненнями в лікувальному закладі є чітким сигналом клініцистам і мікробіологам про зниження ефективності антибіотикотерапії. Мільйони людей щорічно помирають від резистентних до терапії інфекційних захворювань, які наразі є третьою причиною смертельних захворювань у всьому світі. Стрімка швидкість розмноження уможливорює селективний відбір як у навколишньому середовищі, так і в організмі людини стійких до високих доз антибіотиків штамів. В сучасних умовах, проблема резистентності до антибіотиків грамнегативних бактерій набула особливої актуальності, особливо таких умовно-патогенних мікроорганізмів, як *Acinetobacter baumannii* [14-17].

Широке та нераціональне використання антибіотиків призвело до появи та поширення антимікробної резистентності (АМР) – стану, при якому клінічні штами бактерій формують стійкість до терапевтичних концентрацій антибіотиків, призначених для боротьби з ними. Усвідомлюючи АМР як глобальну кризу, ВООЗ і Центр контролю та профілактики захворювань США

вже попередили про неминучу глобальну катастрофу та можливість повернення до пост-антибіотичної ери. Грамнегативні бактерії, головним чином *Enterobacteriaceae*, *A. baumannii* та *Pseudomonas aeruginosa*, здатні виробляти бета-лактамази різних класів, в тому числі бета-лактамази розширеного спектру дії, карбапенемази та метало-бета-лактамази, які дозволяють бактеріям-господарям формувати резистентність до більшості рекомендованих для емпіричного застосування антибіотиків [18-21].

Всесвітня організація охорони здоров'я визначила *P. aeruginosa* мультирезистентним збудником “критичного пріоритету”, проти якого існує нагальна необхідність розробки нових стратегій лікування та інфекційного контролю. Дана загроза є результатом складної взаємодії між здатністю *P. aeruginosa* підвищувати рівень антимікробної резистентності шляхом селекції мутацій у хромосомних генах, зростанням поширення генетичних маркерів резистентності до антибіотиків широкого спектру, що передаються горизонтально (наприклад, гени продукції карбапенемаз та  $\beta$ -лактамаз розширеного спектру), та руйнуванням клонів високого ризику в лікарнях по всьому світу [22-29].

## **1.2. Мікробіологічна характеристика структури та властивостей провідних збудників інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень – сучасний стан проблеми**

Незважаючи на досягнення сучасної мікробіології, мікробіом органів дихання вивчений недостатньо в порівнянні з іншими біотопами тіла людини, наприклад, кишечником. Бактеріальна мікробіота являє собою склад усіх бактерій у середовищі. Незважаючи на припущення про важливість респіраторного дисбіозу при вентилятор-асоційованій пневмонії (ВАП) і гострому респіраторному дистрес-синдромі, кількість наукових досліджень респіраторного мікробіому пацієнтів відділень інтенсивної терапії, які перебували на інвазивній вентиляції легень, залишається недостатньою для формування загальних висновків. Оприлюднено лише результати невеликих



досліджуваних когорт. Бактеріальна мікробіота характеризується відносно великою кількістю бактерій, які важко культивувати стандартними методами. При штучній вентиляції легень виникає дисбіоз зі зменшенням видового різноманіття мікробіоти респіраторної системи. Під час виникнення ВАП легеневий дисбіоз характеризується зрушенням у бік домінування умовно-патогенних мікроорганізмів (переважно *Proteobacteria*), а також появою кишково-асоційованих бактерій, переважно представників родини *Enterobacteriaceae* [30-33].

Легеня взаємопов'язана з багатьма резервуарами (повітря навколишнього середовища, ротова порожнина, травний тракт, особливо у інтубованих хворих). Недавні мікробіологічні дослідження біоматеріалу із дистальних відділів дихальних шляхів пацієнтів, які отримують інвазивну респіраторну підтримку, продемонстрували подібність мікробіоти за складом до такої, яка колонізує слизові оболонки ротоглотки у здорових людей. Однак якісний склад мікроорганізмів на слизових верхніх та нижніх дихальних шляхів мав свої чіткі особливості у пацієнтів з хронічними респіраторними захворюваннями (ХОЗЛ, інтерстиційні захворювання легень в т.ч. ідіопатичний легеневий фіброз, тощо). За даними наукової літератури, присвяченої питанням гострої пневмонії, відсутні опубліковані дані щодо порівняння орофарингеальної та легеневої мікробіоти [33-37].

У контексті інтенсивної терапії існує декілька методів забору матеріалу у пацієнтів з респіраторною інфекцією, проте найбільш поширеними залишаються отримання біоматеріалу шляхом бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ), який використовується частіше, та забір ендотрахеального аспірату. Проте, досить обмежені уявлення, які б могли охарактеризувати та дозволили переконливо порівняти ці два основні методи відбору проб. Тому, на сьогодні досить важко надати будь-яку чітку рекомендацію щодо того, який з методів доцільніше використовувати у визначенні спектру мікроорганізмів, які спричиняють інфекції дихальних шляхів [38-41].

Основною особливістю дихальних шляхів при ВАП є наявність

бактерій в гнійному трахеальному аспіраті, кількість яких згідно консенсусного мікробіологічного діагностичного критерію за даними наукової літератури, має становити не менше  $10^5$  колонієутворюючих одиниць на мілілітр (КУО/мл) в ендотрахеальному аспіраті та/або  $10^4$  КУО/мл у бронхоскопічній рідині бронхоальвеолярного лаважу. Для кожної конкретної людини склад мікробіоти легень є результатом балансу між поширенням мікроорганізмів із верхніх дихальних шляхів та їх елімінацією за допомогою захисних механізмів господаря. Згідно наукових даних відомо, що остаточний склад мікробіоти легень, ймовірно, формується під впливом багатьох ендогенних факторів (утворення слизу, вроджені імунні механізми), а також різноманітних екзогенних чинників навколишнього середовища [42-45].

Згідно даних дослідників було встановлено, що *A. baumannii* та *P. aeruginosa* належать до найчастіших збудників, яких виділяють при ВАП. Переважна більшість ізолятів *A. baumannii* (90,1 %) мали множинну стійкість до лікарських засобів (MDR-multidrug resistance), що визначається резистентністю до одного або кількох препаратів трьох або більше груп антибіотиків. Усі MDR-штами *Acinetobacter* були резистентними до карбапенемів [46, 47].

Відомо, що в країнах з обмеженими ресурсами галузі охорони здоров'я, де профілактиці інфекційних ускладнень не достатньо приділяють увагу, спостерігають зростання ролі умовно-патогенних мікроорганізмів у спричиненні інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги. Так, за даним метаналізу за 20 років серед збудників ВАП виявляли і грамнегативні мікроорганізми, такі як *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* і *Klebsiella pneumoniae*, і грампозитивні мікроорганізми, такі як *Staphylococcus aureus* і *Enterococcus* spp.[48, 49].

Умови тривалої апаратної ШВЛ широко визнано визначальним фактором розвитку ВАП. Дане ускладнення розглядають як другу за розповсюдженням патологію інфекційного генезу, пов'язану з наданням

медичної допомоги, у пацієнтів, яким проводили штучну вентиляцію легень. Згідно мікробіологічних досліджень доведено, що виникнення пневмонії під час ШВЛ тісно пов'язане з колонізацією ротової порожнини умовно-патогенними мікроорганізмами та з їх подальшою аспірацією; в патогенезі ВАП суттєве значення має накопичення потенційних патогенів навколо манжети ендотрахеальної трубки та їх просування повз неї далі до дистальних дихальних шляхів. У новонароджених, при застосуванні ендотрахеальних трубок без манжети, ризик поширення мікроорганізмів в дистальні відділи легень значно зростає. Дослідження, у якому порівнювали бактеріальних збудників, ізольованих як з ротової порожнини, так і з БАЛ пацієнтів із пневмонією, що розвинулась під час ШВЛ, підтвердило, що бактерії, виділені з ротової порожнини були ідентичними тим, які виділяли з легень. Крім того, дослідники розглядали біоплівку, утворену мікроорганізмами на поверхні трахеальної трубки, як сприятливий фактор для полегшення дифузії бактерій вздовж дихальних шляхів [50, 51].

В країнах з обмеженими ресурсами охорони здоров'я, де інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги, все ще недооцінюють, пневмонія, асоційована з інвазивною респіраторною підтримкою, є однією з найпоширеніших інфекцій у ВІТ і основною причиною смерті пацієнтів цих відділень. Згідно даних наукових досліджень різних авторів встановлено, що від 24 до 76 % пацієнтів ВІТ з ВАП помирають. [48, 49, 52, 53].

Високий рівень поширення мультирезистентних (MDR) патогенів видів *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* та *Enterobacter* spp. ускладнює лікування ВАП. Не дивно, що MDR збудники пов'язані зі високою летальністю, і їх зростаюча поширеність викликає занепокоєння через обмежену кількість нових антибіотиків, які розробляються; очевидно, що існує нагальна клінічна потреба в оптимізації терапії важкохворих пацієнтів із пневмонією [54-56].

Для ефективного лікування бактеріальної пневмонії концентрація антибіотика в легенях має перевищувати мінімальну інгібуючу концентрацію

(МІК) щодо збудника даної інфекції. Проте, у той час як деякі антимікробні препарати (наприклад, фторхінолони) добре проникають у легеневу тканину при внутрішньовенному введенні, інші ( $\beta$ -лактами, колістин, аміноглікозиди та глікопептиди, зокрема ванкоміцин) погано потрапляють у легені та розподіляються в тканинах. Недостатнє проникнення ліків у легені можна подолати збільшенням дози, але цей підхід до лікування часто обмежується ризиком системних побічних ефектів; наприклад, високі системні концентрації аміноглікозидів пов'язані з нефротоксичністю та ототоксичністю, особливо в ранньому дитячому віці. Ефективність внутрішньовенної антибіотикотерапії може бути додатково знижена фармакокінетичними змінами у важкохворих пацієнтів, включаючи зміни в абсорбції, розподілі та елімінації. Такі індивідуальні варіації для кожного пацієнта ускладнюють адекватне дозування антибіотиків і можуть призвести до надто низьких (і, отже, субтерапевтичних), або надто високих (і, отже, токсичних) концентрацій препарату [57 - 59].

На даний час внутрішньовенне введення антибіотиків є стандартом лікування пневмонії. Проте, збільшення кількості мультирезистентних патогенів та обмежене проникнення деяких протимікробних препаратів у легені знижують ефективність такої тактики лікування. Поточні показники клінічноговилікування є змінними, в той час як показники рецидивів залишаються високими. Інгаляційні антибіотики можуть мати потенціал для покращення результатів у цій групі пацієнтів, але їх використання наразі обмежене відсутністю спеціально розроблених розчинів для інгаляцій та обмеженою кількістю пристроїв, призначених для розпилення антибіотиків. У хворих на ВАП та інтубованих пацієнтів із пневмонією спрямоване введення антибіотиків у легені за допомогою аерозолу може забезпечити спосіб досягнення високої експозиції антибіотиків безпосередньо в місці інфекції, мінімізуючи при цьому системні побічні ефекти. Таким чином, початкове лікування антибіотиками у вигляді аерозолів у поєднанні з внутрішньовенною терапією є багатообіцяючою стратегією лікування, яка може покращити

клінічні результати [58, 59].

Одним із потенційних терапевтичних заходів для ВАП є аерозольні антибіотики. Рекомендації щодо лікування ВАП, опубліковані в 2005 р., не стосуються використання інгаляційних антибіотиків для лікування або профілактики ВАП і стверджують, що «необхідно більше даних про цей тип терапії, перш ніж визначити його значення». З моменту публікації цієї настанови ряд дослідників опублікували результати клінічних випробувань, що оцінюють використання інгаляційних антибіотиків для профілактики та лікування ВАП та вентилятор-асоційованого трахеобронхіту. Аерозольні антибіотики можуть бути ефективними при лікуванні респіраторних інфекцій, доставляючи антибіотики безпосередньо до джерела інфекції (наприклад, легень), збільшуючи концентрацію антибіотиків для подолання антимікробної резистентності, одночасно обмежуючи системне всмоктування та знижуючи токсичність препарату. Експериментальні моделі на тваринах, які випробовували аерозольну та внутрішньовенну антибіотикотерапію для лікування інфекцій, спричинених *P. aeruginosa*, продемонстрували зниження бактеріального навантаження та підвищення концентрації антибіотиків у легеневій тканині при використанні аерозольних антибіотиків порівняно з внутрішньовенними антибіотиками. Однак роль аерозольних антибіотиків у лікуванні пацієнтів з ВАП залишається до кінця нез'ясованою [52, 53].

Інгаляційні протимікробні препарати є перспективною альтернативою на противагу системному застосуванню антимікробних препаратів в лікуванні гострих і хронічних легневих інфекцій. Доставка антимікробних препаратів інгаляційним шляхом зменшує системний вплив, одночасно збільшуючи локальну концентрацію в легенях, а також, дозволяє використовувати антимікробні препарати з відомими обмеженнями їх системного застосування у зв'язку з ризиком системних побічних ефектів [60, 61].

Інгаляційний шлях введення ліків є життєво важливим і кращим у випадку цільової доставки ліків у легені, особливо при таких захворюваннях, як муковісцидоз (МВ), бронхоектатична хвороба без МВ, туберкульоз і

пневмонія. Інгаляційний шлях введення антибіотиків має багато переваг перед пероральним або парентеральним шляхом. Ці переваги включають локальну цілеспрямовану доставку ліків у легені, що призводить до значного зниження побічних/токсичних ефектів, пов'язаних з парентеральною/пероральною доставкою. По-друге, пряма доставка препарату в легені може зменшити дозу введеного препарату як частину ефективного режиму дозування. Цей шлях може забезпечити перевагу для знищення мікробів при значно нижчій дозі порівняно з високими дозами, які вводять парентерально/перорально. Цілеспрямована доставка антимікробних препаратів може зменшити ймовірність розвитку резистентності, оскільки триваліше лікування з використанням антимікробних препаратів може посилити механізм резистентності бактеріальних збудників, особливо у пацієнтів з персистою інфекцією. Додаткові переваги включають швидший початок дії, відсутність інактивації препарату до досягнення легень (наприклад, метаболізм першого проходження) та придатність для домашнього лікування. Тому, ефективним варіантом доставки антимікробних препаратів у легені вважають інгаляційний шлях введення препарату [62-65].

Важко піддаються лікуванню легеневі інфекції, спричинені мультирезистентними (MDR) патогенами. Вони викликають велике занепокоєння, оскільки їхня роль серед респіраторних бактерійних інфекцій продовжує зростати в усьому світі та пов'язана з високою захворюваністю і летальністю. У цьому контексті зростає інтерес до використання небулайзерних антибіотиків. Переваги введення небулайзерного антибіотика при інфекціях дихальних шляхів, спричинених MDR збудниками, включають можливість доставки вищих концентрацій препарату до місця інфекції, таким чином мінімізуючи системні побічні ефекти, які часто реєструють при застосуванні парентеральній, пероральній антибіотикотерапії. Водночас, існує невідповідність між великою кількістю експериментальних доказів, що підтверджують доцільність застосування небулайзерних антибіотиків, і недостатньою кількістю клінічних досліджень, які підтверджують

ефективність і безпеку цієї терапії. У цьому описовому огляді наведено відомі дані щодо використання небулайзерних антибіотиків у лікуванні важких респіраторних інфекцій [66, 67].

1.3. Переваги та недоліки інгаляційного введення антибіотиків при вентилятор-асоційованій пневмонії

**Розпилені антибіотики: технічні проблеми.** Небулайзери використовуються для перетворення рідини в маленькі краплі, які можна вдихати в нижні дихальні шляхи. Аерозоль транспортується потоком газу, який вдихає пацієнт. Завдяки розгалуженню дихальних шляхів загальна площа поперечного перерізу збільшується з кожною біфуркацією бронха і, отже, швидкість газового потоку зменшується від біфуркації до біфуркації (тобто від трахеї до кінцевих бронхіол). Серед перешкод, які знижують кінцеву доставку інгаляційних антибіотиків беруть участь три механізми: удар, седиментація та дифузія. Удар краплі відбувається, коли роздвоєння зупиняє продовження її руху. Це явище пов'язане з інерцією частинок і, отже, в першу чергу стосується частинок великої маси та високої швидкості. Таким чином, найбільші частинки матимуть тенденцію осідати через зіткнення в проксимальних дихальних шляхах або в контурі механічної вентиляції. Седиментація пов'язана з відкладенням частинок у дихальних шляхах під дією сили тяжіння; це явище знову стосується важких часток. Дифузія призводить до осадження найдрібніших частинок на рівні дистальних відділів дихальних шляхів. Найдрібніші краплі частково видихаються, не осідаючи в дихальних шляхах. Таким чином, кілька факторів впливають на проникнення розпиленіх антибіотиків у легені, наприклад тип використовуваного небулайзера та розмір частинок (тобто частинки діаметром понад 5 мкм переважно осідають у вентиляційному контурі та/або верхніх дихальних шляхах). Частинки розміром 3-5 мкм осідають в проксимальних бронхах, а частинки розміром 1-3 мкм осідають в альвеолах і термінальних бронхіолах) [68, 69].

Не всі типи небулайзерів подають частинки аерозолі з однаковою

ефективністю, тому тип вибраного аерозолі є важливим. Існує три способи розпилення в небулайзерах: струменевий, вібраційний і ультразвуковий. Слід віддавати перевагу вібраційним сітчастим і ультразвуковим небулайзерам перед струменевими небулайзерами, які створюють високотурбулентний потік, що дозволяє меншій кількості частинок осідати в легеневій паренхімі. Недоліком ультразвукових небулайзерів, крім їх високої вартості, є підвищення температури розчину антибіотика, що потенційно може призвести до хімічної зміни молекули лікарського засобу. Дослідники віддають перевагу вібраційним системам, у яких рідкий розчин розміщується над мембраною, що вібрає у відповідь на електричний імпульс. З цим типом небулайзера утримання засобу в апараті є незначним. Велику роль відіграють і вентиляційні параметри респіратора. Спонтанні режими штучної вентиляції легень пов'язані з високим турбулентним потоком вдиху і, як наслідок, зменшують доставку ліків у легені. Тому, рекомендують проводити вентиляцію пацієнта в контрольованому об'ємі з низьким постійним потоком вдиху (наприклад, вентилювати пацієнта з дихальним об'ємом понад 500 мл і великим часом вдиху) і уникати асинхронізації. Для синхронізації ШВЛ-пацієнт інколи застосовують седацію [70-73].

Рекомендації Товариства інфекціоністів Америки та Американського торакального товариства щодо лікування внутрішньолікарняної пневмонії та ВАП рекомендують додавати небулайзерні антибіотики до системного лікування пацієнтів із ВАП, спричинену антибіотикорезистентними грамнегативними бактеріями, які чутливі лише до аміноглікозидів або поліміксинів. Це лікування можна розглядати як єдину можливість дієвої терапії у пацієнтів, у яких внутрішньовенна терапія виявилась неефективною, незалежно від чутливості інфекційного патогена з АМР властивостями [74-75].

Згідно рекомендацій Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ЄТКМІХ) доцільно уникати використання розпилених антибіотиків для лікування респіраторних інфекцій у дорослих, які отримують



інвазивну ШВЛ, через ризик токсичності та відсутність переконливих доказів їх ефективності [76, 77].

У клінічній практиці показання слід обговорювати в кожному конкретному випадку. Наприклад, у важкохворих з ослабленим імунітетом, в яких діагностовано ВАП, спричинену MDR збудниками, в яких потенційно існує високий ризик терапевтичної невдачі, варто розглядати небулайзерну антибіотикотерапію для збільшення можливості досягнення високих концентрацій препарату безпосередньо в місці інфекційно-запального процесу, особливо для сприяння терапевтичному успіху після неефективності антимікробної терапії першої лінії. В інших пацієнтів із ВАП, спричиненою чутливими мікроорганізмами, важко визначити помітну клінічну користь від введення антибіотиків через небулайзер, враховуючи простоту внутрішньовенної антибіотикотерапії та її відому ефективність [66, 67].

Патофізіологія легень, характер дихання та тяжкість захворювання можуть впливати на відкладення частинок у легенях. Більші частинки антибіотиків осідають у центрі верхніх дихальних шляхів, в той час як дрібніші частинки (розміром  $<1$  мкм) частіше видихаються. Спонтанні режими ШВЛ пов'язують з турбулентним потоком вдиху, що зменшує надходження ліків до легень. Для оптимальної доставки ліків бажано використовувати режими з допоміжним об'ємом, які забезпечують постійно вищі дихальні об'єми та подовжену фазу вдиху, уникаючи асинхронності. Додавання вологи в дихальну систему сприяє мукоциліарному кліренсу, запобігаючи сухості слизової оболонки дихальних шляхів і знижуючи ймовірність бронхоспазму. Для доставки ліків у легенеvu паренхіму при лікуванні ВАП, рекомендують використання геліоксу – менш щільного газу, що зменшує турбулентність повітряного потоку і покращує проникнення аерозолію антибіотиків у легені [76, 77].

Вибір антибіотика залежить від його властивостей, щоб забезпечити максимальну ефективність і безпеку. Ідеальний аерозольний антибіотик має бути стерильним, апірогенним, без консервантів, з рівнем рН 4,0–8,0 і

скоригованою тонічністю й осмолярністю 150–1200 мОсм/л . Таким чином, слід уникати використання внутрішньовенних лікарських форм для аерозоліювання, оскільки консерванти, що входять до складу, можуть бути шкідливими та пов'язані з підвищеною частотою бронхоспазму [78].

**Побічні ефекти аерозольної антибіотикотерапії.** Поява MDR бактерій викликає серйозне занепокоєння при реалізації стратегій із застосуванням антибіотиків для запобігання інфекціям. Виникнення резистентності зазвичай не виявляли в дослідженнях із застосуванням аерозольних антибіотиків. Проте, все ще залишається занепокоєння щодо появи/посилення резистентності до антимікробних засобів в умовах широкого використання антибіотиків при інтенсивній терапії критично хворих пацієнтів. Занепокоєння також виникає при розгляді суворих критеріїв призначення стратегій інгаляційних антибіотиків, таких як оптимальні складки, а також тривалість і дозування схем лікування. Крім того, досі не визначено, чи є перевагою ультразвукові, вібраційні сітчасті або струменеві небулайзери для пацієнтів, які проходять штучну вентиляцію легень. Також, фармакокінетика/фармакодинаміка інгаляційної терапії може бути складною [74, 75].

Міжнародні наукові спільноти залишаються скептичними щодо використання інгаляційних антибіотиків. Рекомендації Американського торакального товариства щодо лікування дорослих із внутрішньолікарняною пневмонією та пневмонією, пов'язаною з вентиляцією легень, не рекомендують використовувати аерозольні антибіотики для запобігання ВАП [74]. Центри з контролю та профілактики захворювань також не рекомендують цю стратегію [81, 82] . Крім того, ЄТКМІХ рекомендував уникати використання аерозольних антибіотиків для запобігання або лікування ВАП у дорослих, які проходять штучну вентиляцію легень, через відсутність переконливих доказів їхньої ефективності та ризику токсичності [79, 80] .

Наявність побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням аерозольних антибіотиків, викликає ще одне занепокоєння. Подразнення та запальна

реакція дихальних шляхів можуть призвести до кашлю, бронхоспазму, бронхоконстрикції-хрипів, десатурації та навіть гіпоксемії. Найбільш відповідальним за ці ефекти серед інгаляційних антибіотиків є колістин [82-85]. Попереднє введення аерозольного  $\beta$ -агоніста може зменшити частоту виникнення бронхоспазму. Однак, якщо ця стратегія не приносить успіху, застосування аерозольних антибіотиків, рекомендується припинити. Закупорка вентиляційного контуру, яка зазвичай виникає внаслідок обструкції експіраторного фільтра, може мати дуже серйозні наслідки, включаючи зупинку серця. Таким чином, моніторинг максимального тиску в дихальних шляхах під час введення антибіотиків є цінним, а експіраторний фільтр необхідно замінити після кожного сеансу лікування [82, 83, 86, 87].

**Особливості ВАП у новонароджених.** Епідеміологія, патогенез і наслідки ВАП у дорослих добре описані, проте існує небагато даних щодо ВАП у дітей. Через те, що анатомія, фізіологія та основні захворювання відрізняються від дорослих, важливо визначити специфічну профілактику для цієї популяції для запобігання ВАП. На сьогоднішній день були проведені дослідження щодо факторів ризику ВАП у ВАІТН, але результати показали, що фактори ризику були різними або суперечливими.

На даний момент доступно мало доказів щодо профілактики ВАП у пацієнтів, які перебувають у ВІТ, і жодних офіційних рекомендацій не було опубліковано. Перспективними залишаються додаткові дослідження, націлені на розширення уявлень про епідеміологію, фактори ризику та профілактику ВАП для пацієнтів у ВАІТН. Автори, проаналізувавши фактори ризику ВАП для пацієнтів у ВАІТН шляхом проведення мета-аналізу встановили, що генетичний синдром, реінтубацію або самоекстубацію, прийом стероїдів, наявність інфекції кровотоку, попередню антибіотикотерапію та бронхоскопію слід вважати факторами ризику розвитку ВАП у пацієнтів ВАІТН. Необхідно вживати спеціальних заходів для запобігання цим факторам ризику, щоб зменшити частоту ВАП. Проте, існує потреба подальших досліджень факторів ризику та діагностики ВАП у ВАІТН у

майбутньому [88, 89].

Нещодавно запропоноване визначення нагляду за станами, пов'язаними з ШВЛ, серед новонароджених і педіатричних пацієнтів було пов'язано з підвищенням захворюваності та смертності серед вентилюваних пацієнтів у кардіологічних відділеннях інтенсивної терапії, неонатальних відділеннях інтенсивної терапії та інтенсивній терапії. Це дослідження мало на меті визначити потенційні фактори ризику, пов'язані зі вентилятор-асоційованими станами, у дітей.

В ньому ідентифікували дітей із захворюваннями, пов'язаними з ШВЛ, і співставили їх із дітьми без захворювань, пов'язаних із ШВЛ. Було перевірено медичну документацію щодо супутніх захворювань і факторів невідкладної допомоги. В ньому використовували моделі двофакторної та багатофакторної умовної логістичної регресії для виявлення факторів, пов'язаних із захворюваннями, пов'язаними з ШВЛ. Вивчено 192 пари випадків станів, пов'язаних із штучною вентиляцією легенів, і відповідні контрольні групи (113 разом у відділенні інтенсивної терапії та кардіології; 79 у відділенні інтенсивної терапії новонароджених). У відділенні інтенсивної терапії/кардіологічному відділенні інтенсивної терапії потенційні фактори ризику для станів, пов'язаних із ШВЛ, включали нервово-м'язову блокаду, позитивний баланс рідини, і використання препаратів крові. Відмова від седації (тобто зменшення седації) або переривання седації може мати протективний ефект. У відділенні інтенсивної терапії для новонароджених потенційні фактори ризику включали використання препаратів крові, використання нервово-м'язової та нещодавні хірургічні процедури. У новонароджених і дітей, які проходили штучну вентиляцію легень, було виявлено кілька можливих факторів ризику, пов'язаних із ускладненнями після ШВЛ. Автори відзначають, що наступні кроки мають включати вивчення когорт із відповідними схильностями та проспективне тестування того, чи можуть зміни в лікуванні седацією, порогових значеннях переливання та дозуванні рідини зменшити частоту ускладнень, пов'язаних із проведенням

ШВЛ, і покращити результати лікування педіатричних пацієнтів [90, 91].

#### 1.4. Сучасні аспекти профілактики інфекційних ускладнень органів дихання при тривалій штучній вентиляції легень

За результатами системного огляду проведеного до 2015 року виявили докази того, що хлоргексидин, як засіб для полоскання рота, так і гель, знижує ризик ВАП з 25% до приблизно 19%. На кожні 17 осіб, які отримують інвазивну респіраторну підтримку впродовж більше 48 год, використання антимікробних засобів для санації порожнини рота, включаючи хлоргексидин, дозволили запобігти розвитку ВАП у однієї людини. Проте, автори не знайшли жодних доказів того, що догляд за ротовою порожниною за допомогою хлоргексидину має достовірний зв'язок із кількістю пацієнтів, які померли у відділенні інтенсивної терапії, або кількості днів перебування на ШВЛ або тривалості перебування у ВІТ. Було виявлено лише обмежені дані про вплив чищення зубів (з антисептиками або без них) і догляду за ротовою порожниною без чищення зубів (з або без антисептиків) щодо ризику розвитку ВАП. Три дослідження, з системного огляду, продемонстрували слабкі докази зниження ризику ВАП при застосуванні повідону для полоскання рота порівняно з плацебо/фізіологічним розчином. Чотири дослідження, з системного огляду, показали низьку доказовість впливу промивання ротової порожнини фізіологічним розчином порівняно з обробкою вологим тампоном із фізіологічним розчином на ризик виникнення ВАП. Було недостатньо доказів, щоб визначити, чи було будь-яке з втручань, оцінених у дослідженнях, пов'язане з будь-якими небажаними побічними ефектами ШВЛ [92, 93].

Згідно даних нещодавніх наукових досліджень, проведення антибактеріальної терапії лише шляхом інгаляційного введення антибіотиків за допомогою небулайзера не може вилікувати ВАП або зменшити смертність від цієї патології [94-97]. Проте профілактичне введення антибіотиків у трахеобронхіальне дерево дозволяє запобігти ВАП у пацієнтів ВІТ. Інтратрахеальна інстиляція антибіотиків здається ідеальним заходом,

спрямованим на запобігання утворенню мікробної біоплівки на поверхні трубки або penetрацію в існуючі плівки, зменшуючи таким чином колонізацію ендотрахеальної трубки мікроорганізмами. З іншого боку, інгаляційні лікарські форми антибіотиків у вигляді аерозолів, які спрямовані на доставку антибіотиків до легень, головним чином осідають на слизову оболонку трахеї, сприяючи знищенню існуючих мікроорганізмів або запобігаючи їх розмноженню. Таким чином, сфера застосування антибіотиків полягає в зменшенні бактеріальної колонізації дихальних шляхів як ефективного засобу запобігання ВАП. Існують експериментальні та клінічні дослідження можливості профілактики ВАП за допомогою інгаляційного застосування конкретних антибіотиків, що, швидше за все, пов'язано з легкістю їх розпилення та ефективністю в лікуванні респіраторних інфекцій, спричинених MDR бактеріями. [98,99].

Поліміксин і амікацин часто залишаються єдиними ефективними протимікробними агентами проти *P. aeruginosa* та *A. baumannii*, які є найпоширенішими збудниками ВАП у Європі та Азії [ 98-100 ]. Інгаляційне введення цих препаратів рекомендовано для досягнення високих локальних концентрацій, значно вищих за МІК антибіотика, отже це може бути корисним в боротьбі з мікробною колонізацією та профілактикою ВАП [101, 102].

У рандомізованому, відкритому, контрольованому дослідженні з двома групами профілактичний небулайзерний колістин використовували у 168 пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, де серед збудників ВАП, переважали грамнегативні MDR штами. Показано, що профілактичне інгаляційне застосування 500 тис. ОД колістиметату натрію тричі на добу, починаючи з 4-9,75 год після інтубації протягом 10 діб призводило до меншої вірогідності виникнення ВАП в порівнянні з ідентичним режимом застосування фізіологічного розчину, однак різниця не була статистично значущою (16,7% проти 29,8%, відповідно,  $p = 0,07$ ) через 30 діб спостереження. Слід відмітити, що при інгаляційному лікуванні колістином діагностовано достовірно нижчий рівень щільності захворюваності на ВАП

(загальна кількість випадків респіраторних інфекцій на 1000 вентиляційних днів) ( $p < 0,01$ ) і меншу кількість ВАП, спричинених грамнегативними бактеріями ( $p = 0,03$ ) або MDR збудниками ( $p = 0,04$ ). Не було встановлено жодних впливів запропонованої схеми профілактики на показники летальності у ВІТ чи в цілому у медичному закладі. Проте, серед усіх пацієнтів, у яких виникла ВАП ( $n = 39$ ) та яким профілактично призначали колістин через небулайзер, спостерігали значно нижчу смертність ( $p = 0,016$ ), ніж серед пацієнтів з ВАП, які не отримували антибіотик інгаляційно. Автори припускають, що контроль запалення дихальних шляхів під час епізоду ВАП може пояснити переваги виживання, тому профілактичне застосування інгаляційного колістину може бути ефективним, особливо у нейрокритичних пацієнтів. Цікаво, що під час дослідження (19 місяців) між двома групами дослідники не встановили жодної різниці у розвитку стійких до колістину бактерій або множинної лікарської стійкості [103, 104].

При проведенні мета-аналізу профілактичного використання небулайзерних антибіотиків, який включав п'ять порівняльних рандомізованих досліджень, що представляли дані близько 1000 пацієнтів, які отримували профілактичні антибіотики під час ШВЛ. Антибіотики вводили шляхом розпилення або інтратрахеальної інстиляції. На основі аналізу режимів дозування, тривалості, шляху введення антибіотиків, появи ВАП, в т.ч., спричиненого MDR збудниками, а також смертності у ВІТ, автори прийшли до висновку, що профілактичне введення антибіотиків через респіраторний тракт зменшує ризик виникнення ВАП порівняно з плацебо або відсутністю лікування, у випадках, коли антибіотики вводилися за допомогою небулайзера, а не шляхом інтратрахеальної інстиляції. Зважена загальна частка (мета-пропорція) виникнення ВАП становила 32% ( $p = 0,02$ ), а загальне співвідношення шансів (мета-відношення шансів) розвитку пневмонії становило 0,53 порівняно з контролем. Антибіотикопрофілактика не призвела до збільшення кількості ВАП, спричиненого MDR збудниками. Показники смертності у ВІТ не відрізнялася між порівнюваними групами з

профілактикою або без неї. Очевидно, що, ефективність цього методу лікування, передбачає введення антибіотиків в аерозолях для досягнення більш рівномірного розподілу та глибшого проникнення в легеневу паренхіму. На сьогодні не доведено чи є ультразвукові або вібраційні сітчасті небулайзери кращими за струменеві небулайзери. У цьому відношенні використання аерозольних антибіотиків для профілактики ВАП виглядає привабливим варіантом, але докази його ефективності все ще непереконливі [105].

Існують також повідомлення про застосування цефалоспоринів (цефтазидиму) у вигляді аерозолів, які вводили пацієнтам через ендотрахеальну трубку. Аерозольне введення цефтазидиму в дозі 250 мг кожні 12 год протягом семи днів, починаючи з третьої доби надходження пацієнта у ВІТ, сприяло зниженню частоти ВАП у відділенні. Зокрема, частота ВАП у пацієнтів, які отримували аерозольний цефтазидим, була на 73% нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (фізіологічний розчин), на 14-й день перебування у відділенні інтенсивної терапії (15% проти 55%,  $p = 0,021$ ), і була на 54% нижчою протягом усього періоду перебування у відділенні інтенсивної терапії. (30% проти 65%,  $p = 0,022$ ). Однак, жодних значущих змін у результатах бактеріологічного дослідження та профілях антибіотикочутливості виділених збудників в групах не встановлено. Крім того, суб'єкти, які отримували антибіотики емпірично, отримували менше системних антибіотиків у порівнянні з плацебо [106, 107].

**Особливості у новонароджених.** Відомо, що при тривалій ШВЛ ризик виникнення ВАП у хворих зростає в 6-21 рази, в порівнянні з ризиком виникнення серед госпіталізованих пацієнтів інших форм пневмоній, пов'язаних з наданням медичної допомоги, і складає 18-70 %. Дослідниками доведено, що у дітей ризик виникнення ВАП значно менший у порівнянні з дорослими і складає від 3 до 22,7 %. Також, доведено той факт, що при подовженні ШВЛ на один день збільшується ризик виникнення ВАП на 1-3 %. Летальність внаслідок цієї патології досягає 70 % [2,3,5].

Провідними механізмами виникнення ВАП вважають транслокацію



умовно-патогенних мікроорганізмів, які циркулюють в госпітальному середовищі, аспірацію секрету ротоглотки і нестерильного шлункового вмісту, інгаляцію контамінованого аерозолу, безпосередню міграцію мікроорганізмів в дихальні шляхи, а також гематогенне поширення мікроорганізмів. [10, 12, 13]. В проаналізованій нами літературі не зустрічали даних щодо механізму виникнення даного ускладнення у контингенту новонароджених дітей. Проте, саме для даної категорії пацієнтів притаманні анатомо-фізіологічні особливості респіраторної системи, які сприяють розвитку ВАП. До основних факторів відносять схильність слизових оболонок і підслизового шару дихальних шляхів дитини до травматизації і набряку. Існує ряд обставин, які також сприяють виникненню ВАП, а саме: використання у новонароджених інтубаційних трубок без герметизуючих манжет; слабкий кашльовий рефлекс; нейтральний рН шлункового соку, що веде до бактеріальної контамінації шлунку; горизонтальне розташування шлунку і низький тонус кардіального сфінктеру, які сприяють потраплянню контамінованого шлункового вмісту в ротолотку з його подальшою аспірацією; несформованість фізіологічного мікробіоценозу порожнини рота, ротоглотки і дихальних шляхів; низький імунний захист слизових оболонок, т. ч. – через неспроможність самостійної продукції секреторного імуноглобуліну А. Зважаючи на те, що ротова порожнина і глотка пацієнтів є основним шляхом інвазії госпітальної мікрофлори, доцільним є її санація для профілактики ВАП. Перспективи подальших розробок полягають у включенні санаційної обробки порожнини рота декаметоксином в комплекс заходів профілактики ВАП у новонароджених та оцінці його ефективності [108].

Враховуючи проаналізовані дані з різних джерел випливає, що інгаляційне введення антибіотиків має свої переваги і є альтернативним та актуальним напрямком удосконалення профілактики, лікування ВАП. Але на сьогоднішній день відсутні дослідження, в яких було б доведено ефективність інгаляційного застосування антибіотиків саме у новонароджених з ВАП, на підставі мікробіологічних, клінічних та лабораторних показників, а також

параметрів штучної вентиляції легень.

Отже, на підставі аналізу опублікованих наукових досліджень, інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги та спричинені полірезистентними штамами умовно-патогенних мікроорганізмів, є найбільш небезпечними для життя новонароджених у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії. Ефективність існуючих протоколів профілактики та лікування інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги, включаючи ВАП, напряму залежить від якості епідемічного контролю госпітальних інфекцій, постійного моніторингу антибіотикочутливості госпітальних ізолятів в лікувальному закладі та вдосконалення різноманітних підходів до профілактики та лікування даної категорії ускладнень.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальний дизайн дослідження

Дисертаційна робота присвячена науковому обґрунтуванню підходів щодо вдосконалення профілактики, лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій ШВЛ. Дослідження були проведені з обов'язковим інформуванням батьків пацієнтів та за їх письмовою згодою у відповідності до заходів стосовно безпеки здоров'я пацієнта, дотриманням його прав, людської гідності та морально-етичних норм, передбачених Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), Директивою ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказами МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. До початку виконання дослідження було отримано дозвіл комітету біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (№9 12.11.2020). Усі дослідження були проведені у відповідності до встановлених принципів біоетики (протокол засідання комітету біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (№ 1 від 03. 01. 2024) .

Відповідно до поставлених завдань дане дослідження складалось з мікробіологічного дослідження, що полягало у всебічному вивченні властивостей клінічних штамів бактерій, виділених з дихальних шляхів новонароджених, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН) Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (ВОДКЛ) та визначенні видової структури збудників ВАП у даної категорії пацієнтів. Мікробіологічні дослідження було виконано в умовах акредитованої науково-дослідної бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (Свідоцтво про технічну компетентність № 115/21).

### Структура та дизайн дослідження

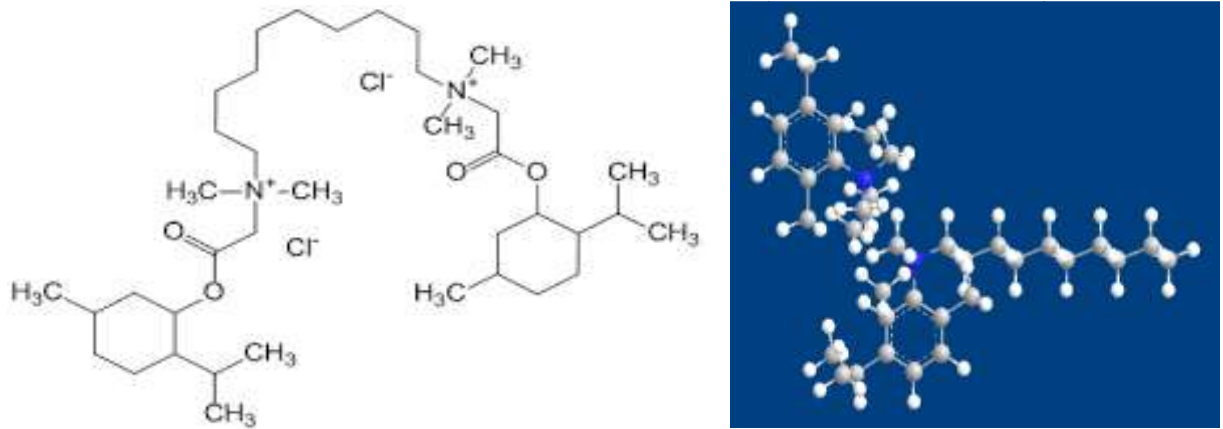
Аналітичний огляд наукової літератури за тематикою дослідження		
Ретроспективний аналіз даних мікробіологічного моніторингу ВАІТН за 2020 р		
Спектр збудників	Збудники пов'язані з інфекційними ускладненнями органів дихання новонароджених на ШВЛ	Домінуючі збудники та їх антибіотикочутливість
Перспективне мікробіологічне дослідження етіологічної структури інфекційних ускладнень органів дихання у новонароджених пов'язаних з ШВЛ, з визначенням домінуючих інфекційних збудників та вивченням їх біологічних властивостей – чутливості до антимікробних засобів		
Видова структура	Домінуючі умовно-патогенні мікроорганізми пов'язані з ВАП	Властивості домінуючих видів мікроорганізмів – їх чутливість до антибіотиків та антисептиків
Схема ефективності лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями дихальних шляхів і заходів їх профілактики		
Новонароджені пацієнти з ВАП, які отримували стандартне комплексну системну антибактеріальну терапію згідно протоколу	Новонароджені пацієнти із ВАП, які отримували комбіновану системну антибіотикотерапію з інгаляційним введенням антибіотиків	Новонароджені пацієнти з ВАП, які отримували комплексну антибактеріальну терапію згідно протоколу та яким здійснювали профілактичні заходи (обробка дихальних контурів антисептичними засобами)
Підтвердження ефективності застосування отриманих результатів лабораторними методами біохімічного аналізу		
Проведення проточної цитометрії, Метод флуорисцентних зондів	Динамічний мікробіологічний моніторинг якісного та кількісного складу мікробіоти дихальних шляхів новонароджених з ВАП	

Для вирішення поставлених завдань було встановлено етіологічну структуру інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій ШВЛ, виконано мікробіологічне дослідження чутливості етіологічно значущих умовно-патогенних мікроорганізмів до антибактеріальних засобів в т.ч. антибіотиків, обґрунтовано принципи раціональної антимікробної тактики у новонароджених з ВАП, виявлено зміни параметрів респіраторної системи новонароджених з інфекційними ускладненнями при тривалій ШВЛ в залежності від антимікробної тактики, проведено клінічні спостереження ефективності місцевого інгаляційного введення лікарських засобів у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень.

## **2.2. Характеристика досліджуваних лікарських антисептичних препаратів**

В дисертаційній роботі проводили дослідження антимікробної активності антисептичних препаратів на основі декаметоксину (декасан), з метою визначення ефективного дезінфектанту для обробки дихального контура в якості засобу поточної профілактики інфекційних ускладнень дихальних шляхів, пов'язаних з ШВЛ новонароджених.

**Декаметоксин** (ДКМ) – 0,02 %, водний розчин для зовнішнього застосування (100 мл розчину містять декаметоксину (в перерахунку на суху речовину) 0,02 г). ДКМ – антисептичний засіб, біс-четвертинна амонієва сполука (рис. 2.1.). Концентруючись на цитоплазматичній мембрані мікробної клітини, поєднується з фосфатидними групами ліпідів мембрани та порушує її проникність. Декаметоксин виявляє виражену бактерицидну, фунгіцидну, антипротозойну дію на широкий спектр збудників. Утворення стійких до декаметоксину форм мікроорганізмів при тривалому застосуванні відбувається повільно [109].



**Рис. 2.1.** Декаметоксин (Decamethoxinum). Структурна та просторова хімічна формула.

Декаметоксин широко застосовують у практиці гнійної хірургії, а саме в місцевому та комплексному лікуванні хірургічних хворих гострими гнійно-запальними захворюваннями, для місцевої обробки ран, операційного поля, дезінфекції шкіри рук медперсоналу та засобів медичного призначення, а також у формі інгаляцій при неспецифічних інфекційних захворюваннях респіраторного тракту [110].

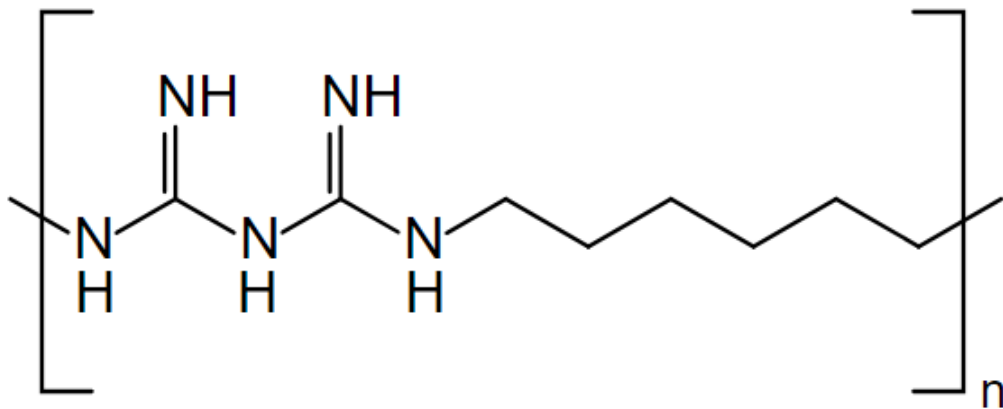
У науковій роботі проводили дослідження з антисептичним препаратом Декасан<sup>®</sup>, який містить діючої речовини – декаметоксину 0,2 мг/мл та допоміжні речовини (натрію хлорид, вода для ін'єкцій) і зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного використання (наказ МОЗ України № 1391 від 22.12.2016 р., Реєстраційне посвідчення № UA/5364/01/01). Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм», м. Київ, Україна [111].

Полігексанід (полігексаметиленбігуанід, ПГМБ) – водорозчинний полімер з п'ятьма атомами азоту в кожній повторюваній одиниці, три з яких знаходиться в основному ланцюгу полімера, що використовується як дезінфікуючий та антисептичний засіб.

ПГМБ є катіонним дезінфікуючим засобом, ефективним проти грамнегативних і грампозитивних бактерій через його електростатичну взаємодію з негативними ділянками на ліпополісахаридному компоненті бактеріальних клітинних мембран, що призводить до порушення структури

клітинної мембрани та витоку внутрішньоклітинного вмісту і, відповідно – лізису клітини.

Показано, що ПГМБ ефективний проти *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, ентерококів і *Klebsiella pneumoniae*. Використовують для очищення, мікробної деконтамінації ран різного походження. Ефективно руйнує і видаляє мікробні біологічні плівки.



**Рис. 2.2.** Полігексанід (Polyhexanide). Структурна формула.

### 2.3. Методи мікробіологічних досліджень

Мікробіологічні дослідження проведено у відповідності до вимог «Правил влаштування і безпеки роботи в лабораторіях (відділах, відділеннях) мікробіологічного профілю» [112].

В ході виконання роботи проведено бактеріологічне дослідження матеріалу з ендотрахеальних трубок. Виконували забір аспірату для дослідження за допомогою стерильного санаційного зонду, після чого в асептичних умовах забирали сегмент зонду довжиною 3 см, відступивши на 1 см від його дистального кінця, вносили у стерильну пробірку з транспортним середовищем SARSTEDT AG&Co Germany і протягом 1-ї години доставляли в бактеріологічну лабораторію. Коли день забору збігався з екстубацією, для мікробіологічного дослідження забирали фрагмент ендотрахеальної трубки, дотримуючись правил асептики, безпосередньо після видалення з організму пацієнта при екстубації. Дослідженню підлягали

дистальні фрагменти ендотрахеальних трубок довжиною 2-3 см, які поміщали в стерильну пробірку. Отримані об'єкти доставляли в бактеріологічну лабораторію протягом 2 год для проведення мікробіологічного дослідження на предмет контамінації мікроорганізмами їх внутрішніх та зовнішніх поверхонь. Транспортування матеріалу проводили у відповідності до Наказу міністерства охорони здоров'я України від 21.02.2023 № 354 про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій [113].

Досліджуваний матеріал висівали методом прокачування їх фрагментів по поверхні поживного середовища (кров'яний агар, Сабуро агар, Ендо агар). Посіви культивували при температурі 37°C протягом 18-20 год. або до появи видимих ознак росту, але не довше 24-48 год. Після інкубації колонії, які утворились на поверхні поживного середовища, пересівали на скошений агар для отримання чистої культури, а також готували мазки з обраних колоній, забарвлювали їх за Грамом для вивчення морфології мікроорганізмів. Контроль якості поживних середовищ проводили відповідно до рекомендацій фірм-виробників, які викладені у сертифікатах до продукції.

Видову ідентифікацію мікроорганізмів проводили згідно Визначника бактерій Берджі (2004), враховуючи морфологічні та тинкторіальні властивості мікроорганізмів за результатами мікроскопії препарату, забарвленого за Грамом, культуральних властивостей; результатів біохімічної активності. Біохімічну ідентифікацію проводили на діагностичних панелях СТАфітест-24, ЕНТЕРОтест-24, СТРЕПТОтест-24, НЕФЕРМтест-24 фірми PLIVA – Lachema, Брно, Чеська республіка. Виділені штами ентерококів диференціювали за здатністю на кров'яному агарі викликати альфа-тип гемолізу, рости у бульйоні з 6,5 % відсотками NaCl, розщеплювати арабінозу, гідролізувати піруват.

Для заключної ідентифікації проблемних грамнегативних мікроорганізмів було відібрано зразки їх ізолятів, які були визначені збудниками ВАП у новонароджених та направлено до клінічної мікробіологічної лабораторії (*Clinical Microbiology, Laboratory Medicine*;



Лунд, Швеція). Заключну ідентифікацію проблемних грамнегативних отриманих ізолятів збудників проводили мас-спектрометричним методом за допомогою MALDI-ToF (Bruker) за сприяння та допомоги професора Крістіана Рісбека, професора кафедри клінічної мікробіології та трансляційної медицини медичного факультету Лундського університету. Детальне дослідження чутливості та визначення фенотипів резистентності проблемних мікроорганізмів до антимікробних препаратів було проведено у лабораторії *EUCAST Development Laboratory* (Växjö, Sweden).

Вивчення чутливості клінічних штамів бактерій до оксациліну, амоксициліну, амоксицилін/клавуланату, піперациліну/тазобактаму, цефокситину, цефтазидиму, цефоперазону/сульбактаму, цефепіму, імпіпенему, меропенему, еритроміцину, кларитроміцину, азитроміцину, кліндаміцину, гентаміцину, тобраміцину, амікацину, норфлоксацину, ципрфлоксацину, левофлоксацину, гатіфлоксацину, моксіфлоксацину, ванкоміцину, лінезоліду проводили диско-дифузійним методом (ДДМ) з використанням стандартних дисків та з визначенням мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБСК) і мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦК) методом двократних серійних розведень препарату у рідкому поживному середовищі. Згідно наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. та EUCAST (Version 13.0, valid from 2023-01-01) досліджувані штами відносили до однієї з трьох категорій чутливості: резистентні, помірно резистентні, чутливі. Полірезистентними вважали мікроорганізми, які були стійкі більше ніж до половини рекомендованих для даної групи мікроорганізмів досліджуваних антибіотиків або стійкі більше, ніж до двох різних за хімічною будовою груп антибіотиків. Всі дослідження супроводжувались відповідними контролями: контролем середовища на стерильність; контролем росту культури в середовищі [114-116].

#### **2.4. Методика дослідження показників змін клітинної мембрани лейкоцитів та активних форм кисню у новонароджених з ВАП**

**Метод протокової цитометрії.** Дослідження життєздатності

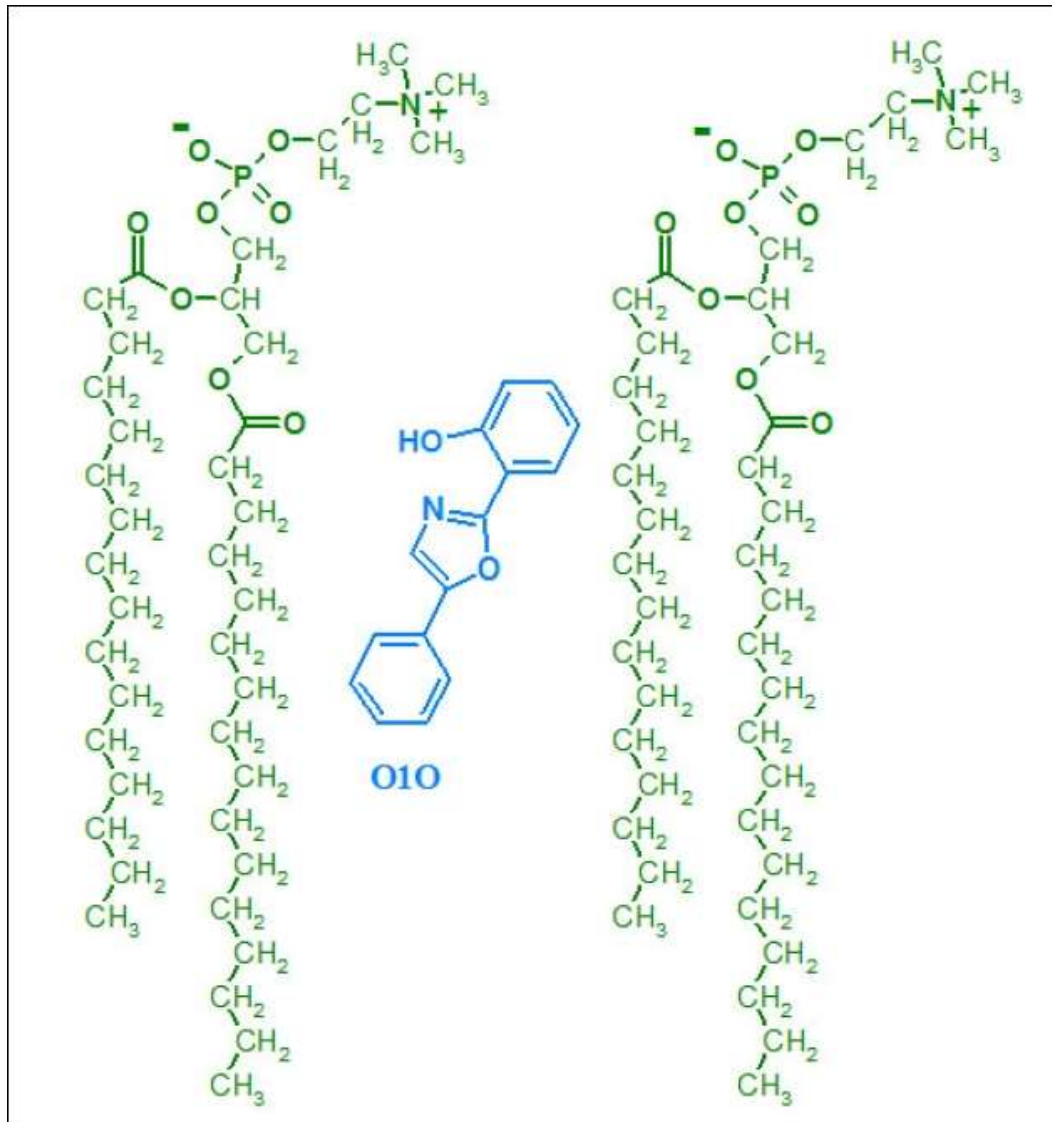
ядровмісних клітин периферійної крові, а також різновидів та стадії їх клітинної загибелі, проводили методом протокової цитометрії з використанням цитофлуорометра «FACS Calibur» фірми «Becton Dickinson» («BD», США).

**Забір крові та приготування клітинних суспензій.** Кров відбирали у пацієнтів з ВАП перед початком лікування, через 48 та 96 год після призначення антибактеріальної терапії, відповідно, у пластикові пробірки, що містять дикалієву сіль ЕДТА (IMPROVACUTER, Гуанчжоу, Китай). Для отримання суспензій лейкоцитів аліквоти крові об'ємом 100 мкл інкубували протягом 15 хв з 2 мл лізуючого розчину BD Pharm Lyse™, придбаного для Becton Dickinson (США). Після інкубації суспензії двічі промивали PBS і ресуспендували в 100 мкл буфера зв'язаного з аннексином, для фарбування аннексином V/7-аміноактиноміцином D (7AAD) або PBS для фарбування H2DCFDA. [117].

**Флуоресцентний зонд O1O використовується для оцінки змін клітинної мембрани лейкоцитів.** Клітини фарбували флуоресцентним зондом шляхом додавання аліквоти вихідного розчину зонда в ацетонітрилі до суспензій клітин: кінцева концентрація зонда становила  $\sim 5 \cdot 10^{-6}$  моль/л, а молярне співвідношення ліпідів до зонда становило  $\sim 200$ . :1. Суспензії клітин інкубували із зондом при кімнатній температурі протягом 1 год перед вимірюванням флуоресценції. Для вимірювання випромінювання зонда в діапазоні 340-550 нм з кроком 0,1 нм використовували флуоресцентний спектрометр «Perkin Elmer FL8500». Враховували інші параметри реєстрації флуоресценції: швидкість сканування випромінювання 240 нм/хв, довжина хвилі збудження 330 нм, щільності збудження та випромінювання 5 нм.

У наших дослідженнях використовували флуоресцентний зонд O1O (2-(2-гідрокси-феніл)-5-феніл-1,3-оксазол), оскільки його флуоресцентні характеристики залежать від протондонорної здатності та полярності середовища зонда, а отже, залежать від гідратації мікрооточення. Оскільки зміни гідратації мембрани пов'язані зі змінами порядку мембранних ліпідів,

зонд можна використовувати для виявлення порядку ліпідів (рис 2.3).



**Рис. 2.3.** Розташування зонда у подвійних шарах фосфоліпиду.

Область гліцеринових ланцюгів фосфоліпідів ближче до центру ліпідного бішару, ділянки карбонільних груп фосфоліпідів і вуглеводневих ланцюгів фосфоліпідів поблизу ділянки карбонільних груп фосфоліпідів є фрагментами зонда O1O, розташованого в ліпіді мембрани. У збудженому електронному стані вихідна (або так звана «нормальна») форма (N\*) зонда O1O переходить у форму фототаутомера (T\*). Останній випромінює світло на значно більшій довжині хвилі, ніж початкова форма зонда. Кількість фотопродукту (T\*) залежить від мікрооточення зонда .

Оскільки зонд має двосмугову флуоресценцію, можливі раціометричні

вимірювання: відношення інтенсивності флуоресценції фототаутомера до інтенсивності флуоресценції початкової форми ( $IT^*/IN^*$ ) можна використовувати як параметр оцінки змін хімічних і фізичних властивостей мікросередовища (наприклад, зі збільшенням гідратації середовища співвідношення  $IT^*/IN^*$  зменшується [117, 118]).

**Фарбування лейкоцитів анексином V/7-AAD.** Лейкоцити, суспендовані в буфері, що зв'язує анексин, забарвлювали 10 мкл APC-CyTM7-мічених мишачих антитіл до CD45 людини (BD Pharmingen TM, США), 5 мкл FITC-міченого анексину V та 10 мкл 7-аміноактиноміцину D (7-AAD, BD Pharmingen TM, BD Biosciences, США) та інкубували протягом 15 хв у темряві. Перед проточними цитометричними вимірюваннями було додано 400 мкл буферу, який зв'язує анексин [117, 119].

**Тест на виявлення активних форм кисню (АФК) для лейкоцитів.** Суспензії лейкоцитів, приготовані зі свіжозібраної крові новонароджених, хворих на ВАП, інкубували з PBS, що містив 10 мкМ H2DCFDA (Invitrogen TM, США). Робочий розчин H2DCFDA готували з його 10 мМ основного розчину в ДМСО. Крім того, було додано 10 мкл APC-CyTM7-мічених мишачих антитіл специфічних до людського CD45 та 10 мкл 7-аміноактиноміцину D. Перший є поверхнево розташованим панлейкоцитарним маркером, тоді як другий є життєво важливим барвником, який використовується для розрізнення життєздатних клітин від мертвих. Клітини інкубували 30 хв під захистом від світла. Перед вимірюванням флуоресценції додавали 400 мкл PBS. [117, 120].

Дані проточної цитометрії були отримані за допомогою BD FACS Canto™ II Cell Analyzer (BD Biosciences, США). Флуоресценцію анексину V-FITC і DCF, отриманого з H2DCFDA, було виявлено шляхом збудження при 488 нм і випромінювання при 525 нм. Щоб виявити флуоресценцію 7-AAD і APC-CyTM 7-мічених антитіл до CD45, збудження відбувалося при 488 і 633 нм, при випромінюванні в діапазоні 670 і 780 нм відповідно. Для аналізу даних проточної цитометрії використовували

програмні пакети BD FACSDiva™ (Becton Dickinson, США) та FlowJo™ (v10, BD Biosciences, США). [117].

## **2.5. Клінічна характеристика новонароджених, які були включені до дослідження**

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань проведено комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 69 доношених новонароджених дітей, які народилися в період з 2021 по 2023 роки, з діагностованою ВАП. В залежності від методу лікування, 69 новонароджених розподілили на наступні групи:

- I група, в яку входили 23 новонароджені пацієнти з вентилятор асоційованою пневмонією і отримували стандартне комплексне системне антибактеріальне лікування згідно протоколу;

- II група, в яку увійшли 23 новонароджені пацієнти із вентилятор асоційованою пневмонією, які отримували комбіновану системну антибіотикотерапію з інгаляційним введенням антибіотиків (основна група).

- III група в яку увійшли 23 новонароджені пацієнти, з ВАП, які отримували комплексну антибактеріальну терапію згідно протоколу та яким здійснювали профілактичні заходи (обробка дихальних контурів антисептичними засобами)

Всі пацієнти одержували емпіричну системну антибактеріальну терапію на початку лікування з подальшою корекцією лікування згідно деескалаційного принципу відповідно до результатів антибіотикочутливості виділених збудників ВАП. Емпірична антибактеріальна терапія відповідала загальноприйнятим підходам лікування ВАП і включала лікарські препарати відповідно до протоколу лікування даної патології.

В основній групі спостереження після результатів антибіотикочутливості виділених збудників застосовували інгаляційне введення антибіотиків через небулайзер з першої доби від появи клінічних ознак ВАП. Інгаляції проводили щодня впродовж 7 днів двічі на добу (кожні 12

год) через небулайзер, який під'єднували до дихального контура пацієнта в інспіраторному кінці на 15-20 вище від спеціального «Y-подібного» конвектора.

З доступних в нашій практиці небулайзерів найбільшу перевагу мають небулайзери з технологією електронних мікропомп, в яких використовується п'єзо ефект для генерації аерозолі. Даний тип небулайзерів забезпечує формування крапель аерозолі розмірів 2.1 мкм і доставку 70% дози препарату в легені; температура аерозолі не змінюється в процесі інгаляції, що знижує ризик руйнування лікарського препарату; потік аерозолі мінімально впливає на параметри ШВЛ; при використанні даного типу небулайзерів можна продовжувати зволоження дихальної суміші в контурі апарату ШВЛ. Саме тому, у дослідженні використовували даний тип небулайзерів.

Лікування пацієнтів обох груп порівняння проводили відповідно до загальноприйнятих рекомендацій із застосуванням системної антибактеріальної та симптоматичної терапії.

Ефективність лікування оцінювали за клінічними показниками перебігу захворювання, параметрами апаратної ШВЛ та її тривалості. Клінічно ефективність лікування пацієнтів в основній та першій групі порівняння визначали відповідно до загальноклінічних показників стану хворого (показники сатурації киснем крові), змінами респіраторних показників (динамічного комплайнсу –  $C_{dyn}$ , тиску наприкінці видиху – PEEP, тиску на вдосі – PIP), індексу оксигенації  $FiO_2$ . Оцінку ефективності проводили на наступних етапах: 1-й – на третю добу використання інгаляційного введення антибіотиків, 2-й – п'ята доба від початку інгаляційного введення антибіотиків, 3-й – сьома доба інгаляційного введення антибіотиків.

У дослідженні також було проаналізовано термін гестації, масу тіла при народженні та стать дітей досліджуваних груп. Оцінка антропометричних та гендерних показників новонароджених показала, що групи обстеження були співставними (табл. 2.1).

**Характеристика антропометричних та гендерних показників  
новонароджених з ВАП**

Показники		Разом (n=69)	I група (n=23)	II група (n=23)	III група (n=23)
Стать	хлопчики	37	10	13	14
	дівчатка	32	13	10	9
Маса тіла при народженні, г		3045,8	3022,6	3065,6	3049,1
Вік дні		3,05	2,5	4,5	2,2
Гестаційний вік, тижні		37,8	37,7	37,9	37,7

**До дослідження залучали пацієнтів з встановленим діагнозом вентилятор асоційованої пневмонії з урахуванням критеріїв включення:**

- новонароджені, які перебували на штучній вентиляції легень більше 48 год;
- новонароджені з інфекційними ускладненнями органів дихання, діагностованими не менш ніж через 48 год від початку ШВЛ;
- новонароджені в терміні гестації більше 36 тижнів;
- новонароджені з нормальною масою 2500-3999 г ;
- клінічна картина: лихоманка вище 38,0°C протягом 3-х днів або
- гіпотермія нижче 36,0°C; наявні явища дихальної недостатності 3-го ступеню важкості;
- аускультативно – ослаблене дихання, крепітація чи наявність вологих звучних хрипів; тахікардія, або брадикардія;
- дані інструментальних методів дослідження: ознаки посилення ехогенності легеневої тканини або наявність вогнища інфільтрації за даними УЗД; інфільтративні вогнищеві або сегментарні зміни в легенях за даними рентгенографічного дослідження органів грудної клітини; зниження сатурації гемоглобіну киснем;

- лабораторні методи дослідження: лейкоцитоз зі зміщенням формули вліво, або лейкопенія, прискорене ШОЕ [121-124].

**Серед критеріїв виключення:**

- новонароджені гестаційного віку менше 36 тижнів;
- новонароджені з вагою менше 2500 г;
- новонароджені з супутньою вродженою патологією легень;
- новонароджені з множинними вродженими вадами розвитку;
- новонароджені з діагностованою внутрішньоутробною інфекцією;
- перебування на ШВЛ менше 48 год;
- відсутність клінічних симптомів, рентгенографічних критеріїв, лабораторних даних ВАП;
- супутні патології які є протипоказом до інгалаційного введення антибіотиків (муковісцидоз) [121-124].

**2.6. Методи загально-клінічного обстеження**

1. Проводили оцінювання стану здоров'я дітей в неонатальному періоді з використанням методів клінічного обстеження, яке передбачало загальний огляд з вроджених рефлексів, визначенням м'язового тону; визначення параметрів фізичного розвитку за допомогою антропометричної оцінки довжини та маси тіла, окружності голови та грудної клітки за загальноприйнятими методиками.

2. Ретельний збір анамнезу захворювання (тривалість перебування на ШВЛ);

3. Ретельний збір перинатального анамнезу (за шкалою Апгар проводили оцінку тяжкості стану новонароджених дітей на 1 і 5 хвилини життя. Ступінь важкості дихальної недостатності визначали за шкалою Downes);

4. Проведення об'єктивного обстеження (огляд пацієнта, пальпація, перкусія, аускультация);

5. Оцінка додаткових лабораторно-інструментальних методів



обстеження (рентгенографія органів грудної клітки, загальний клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, тощо).

Лабораторне дослідження біохімічних гематологічних показників новонароджених передбачало визначення рівня загального білка, сечовини, креатиніну, АЛТ, АСТ, калію, натрію, хлору, кальцію, глюкози, СРБ у сироватці крові пацієнтів за загальноприйнятими методиками.

Для визначення площі ураження легень виконували рентгенографічне дослідження органів грудної клітки. При встановленні рентгенологічних ознак запалення (інфільтрація) в легенях після не менш, ніж 48 год від початку ШВЛ, діагностували ВАП. Проводили повторні рентгенографічні дослідження згідно показань для оцінки динаміки перебігу легеневого захворювання. Рентгенографічне обстеження органів грудної клітки здійснювали за допомогою пересувного рентгенівського апарату Philips PRACTIX-160.

Ультразвукове дослідження мозку, серця та внутрішніх органів, проводили після госпіталізації дитини в стаціонар та в динаміці за потреби кожні 3-5 діб. Для дітей, які знаходились у ВАІТН, використовували ультразвуковий діагностичний прилад (портативний) MyLab25 (країна-виробник Італія) обладнаний датчиками USP-CO28F7A/WK, USP-LOSDF48/WK, USP-PE24FPA/WK, USP-PO38FOA/WK з джерелом безперервного живлення SURT 1000 XLI.

## **2.7. Методи статистичного аналізу отриманих результатів**

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням прикладних програм “STATISTICA 7.0”, “MathCad 15”, офісних програм (“Microsoft Excel 2010”, “Microsoft Word”). Виконували детальну перевірку кожної вибірки досліджень на нормальність розподілу. При великій кількості результатів ( $n > 50$ ) з цією метою використовували критерій погодження Пірсона ( $\chi^2$ ), при малій вибірці результатів ( $n < 30$ ) – статистичну функцію розподілу результатів дослідження ( $F_{(x)}$ ). Статистичну обробку даних здійснювали методами варіаційної статистики. Розраховували

значення середніх величин і стандартного квадратичного відхилення ( $M \pm d$ ) для параметричних величин і частоту, з якою зустрічаються ознаки, для непараметричних величин. Порівняння величин проведено за допомогою метода Стьюдента. Вірогідним вважали відмінності з рівнем значущості  $p < 0,05$ , високодостовірними – при  $p < 0,01$ . Порівняння розведень декаметоксину та полігексаніду при вивченні МБсК та МБцК для різних штамів мікроорганізмів проводили із використання критерію Mann-Whitney.

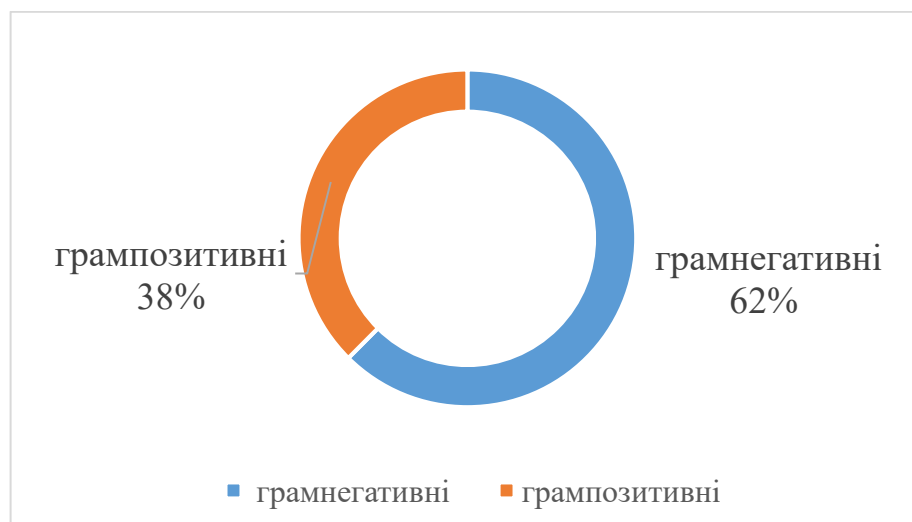
Вивчення переваг одного із препаратів одночасно по обом досліджуваним показникам чутливості штамів мікроорганізмів (МБсК та МБцК) до даного препарату, а також сукупний вплив препаратів на клінічні штами 5 досліджуваних видів збудників вивчали за допомогою мультифакторного дисперсного аналізу (MANOVA) [125].

### РОЗДІЛ 3

## ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕКТРУ ПРОВІДНИХ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПОВ'ЯЗАНИХ З ТРИВАЛОЮ ШТУЧНОЮ ВЕНТИЛЯЦІЄЮ ЛЕГЕНЬ НОВОНАРОДЖЕНИХ

### 3.1. Ретроспективний аналіз структури збудників виділених з дихальних шляхів пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії новонароджених за 2020 р.

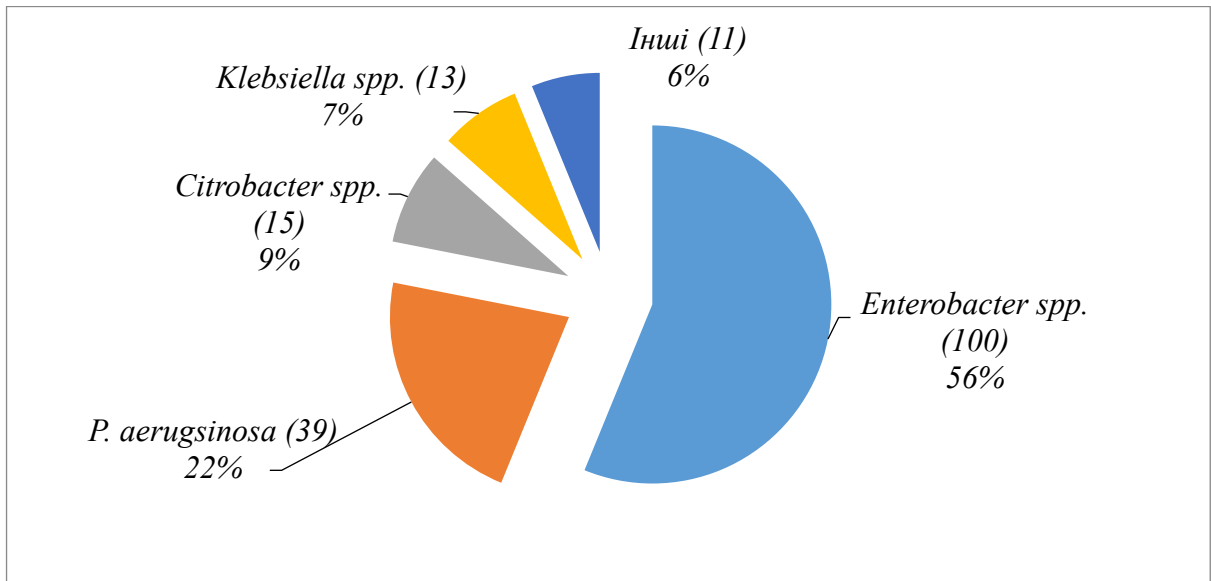
Проведене нами ретроспективне дослідження полягало у вивченні видової структури мікроорганізмів, виділених з дихальних шляхів 180 новонароджених пацієнтів, які перебували на лікуванні у ВАІТН ВОДКЛ в 2020 році. Проведено аналіз мікробіоти за результатами мікробіологічних досліджень зразків з носоглотки, ротоглотки та трахеобронхіального дерева новонароджених. Так, за даними бактеріологічних досліджень у ВАІТН ВОДКЛ за 2020 р. зі зразків біоматеріалу, взятого з дихальних шляхів новонароджених було виділено та ідентифіковано 285 мікроорганізмів, з яких 178 грамнегативні і 107 грампозитивні (рис. 3.1).



**Рис. 3.1.** Кількісна характеристика збудників виділених у пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених ВОДКЛ за 2020 р.

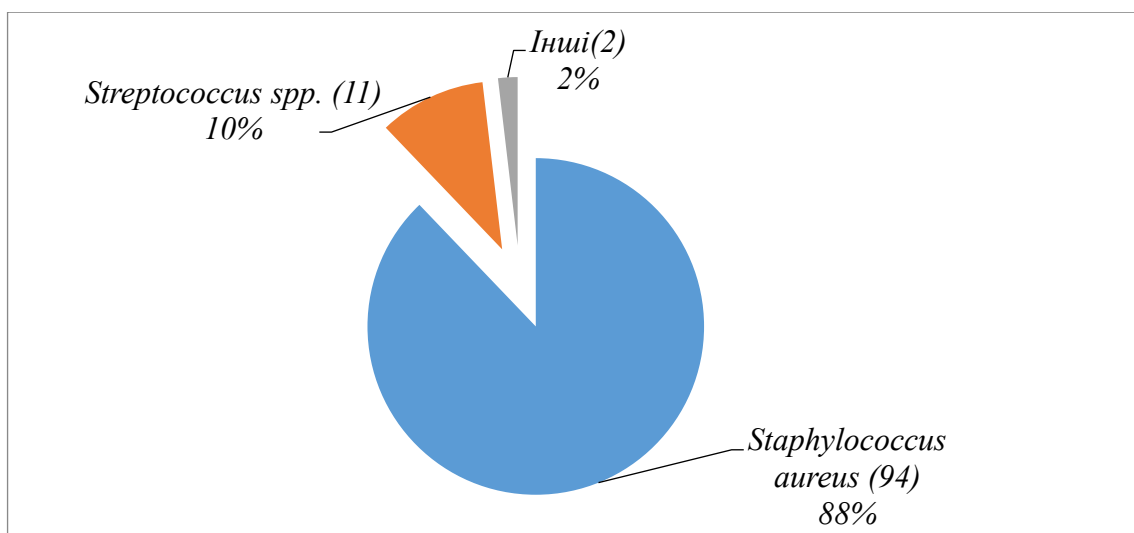
Серед грамнегативних мікроорганізмів виділених від пацієнтів ВАІТН

за 2020 р. найчастіше виявляли *Enterobacter spp.* (n=100), *P. aeruginosa* (n=39), *Klebsiella spp.* (n=13) (рис. 3.2).



**Рис. 3.2.** Кількісний розподіл грамнегативних мікроорганізмів (n=178) виділених з дихальних шляхів пацієнтів відділення інтенсивної терапії новонароджених (2020 р.).

В структурі грампозитивних збудників, виділених від пацієнтів ВАІТН у 2020 р. найчастіше виявляли *S. aureus* (88,0 %) (рис. 3.3).

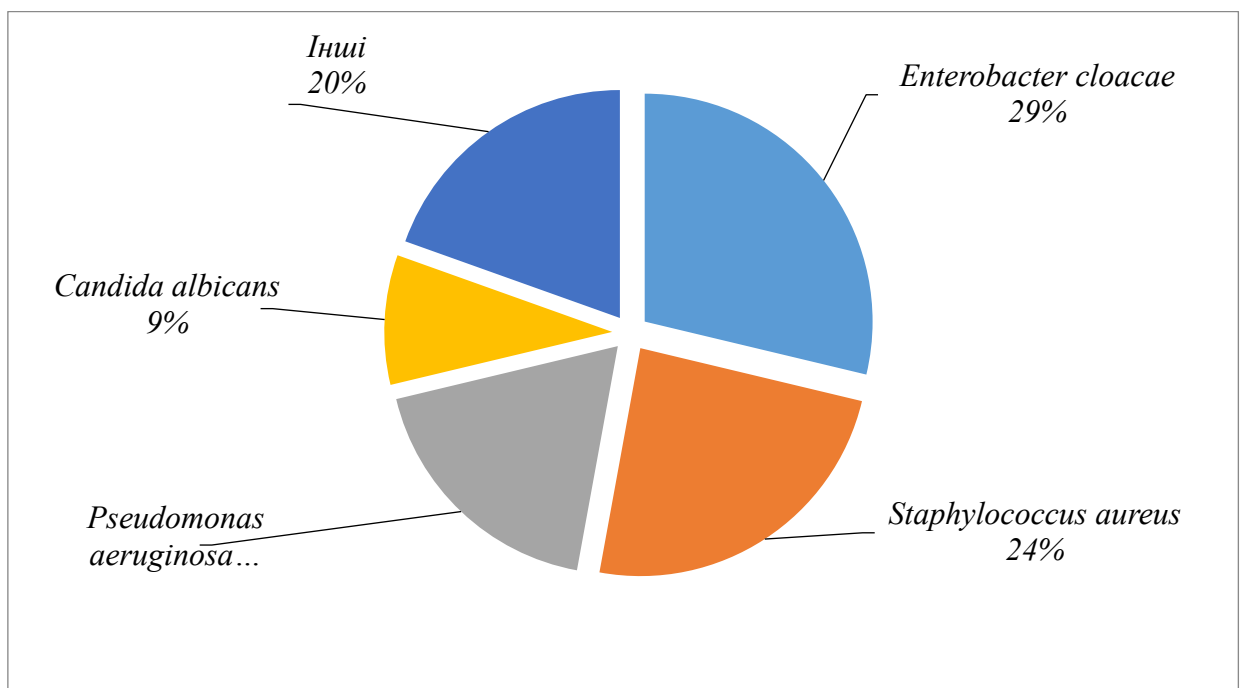


**Рис. 3.3.** Видовий розподіл грампозитивних мікроорганізмів (n=107) виділених з дихальних шляхів пацієнтів ВАІТН (2020 р.).

### 3.2. Характеристика структури та антитбіотикочутливості збудників виділених з дихальних шляхів новонароджених які перебували на ШВЛ у ВАІГН за 2020 р

Від 62 новонароджених, які перебували на ШВЛ, виділили з трахеобронхіального дерева та ідентифікували 86 штамів грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Мікроорганізми виділяли в монокультурі (61,3 %) та у складі мікробних асоціацій (38,7 %).

Встановлений на основі результатів нашого дослідження видовий склад пріоритетних збудників інфекційного процесу органів дихання у новонароджених, які перебували на ШВЛ, засвідчив колонізацію дихальних шляхів новонароджених як грампозитивними, так і грамнегативними мікроорганізмами. На підставі аналізу даних було виявлено домінування наступних умовно-патогенних колонізаторів органів дихання: *E. cloacae* (n=25), *S. aureus* (n=21), *P. aeruginosa* (n=16), *C. albicans* (n=8) та ін. (рис. 3.4).

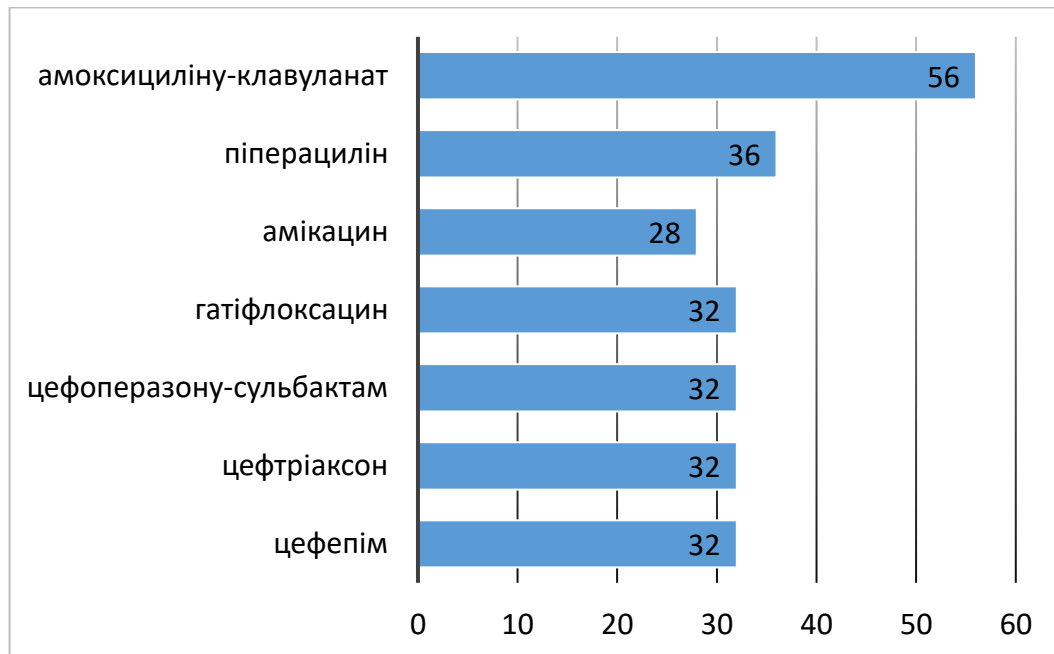


**Рис. 3.4.** Характеристика структури мікробних колонізаторів дихальних шляхів новонароджених на ШВЛ (загальна кількість – 86 ізолятів).

Одержані дані засвідчили переважання грамнегативних над

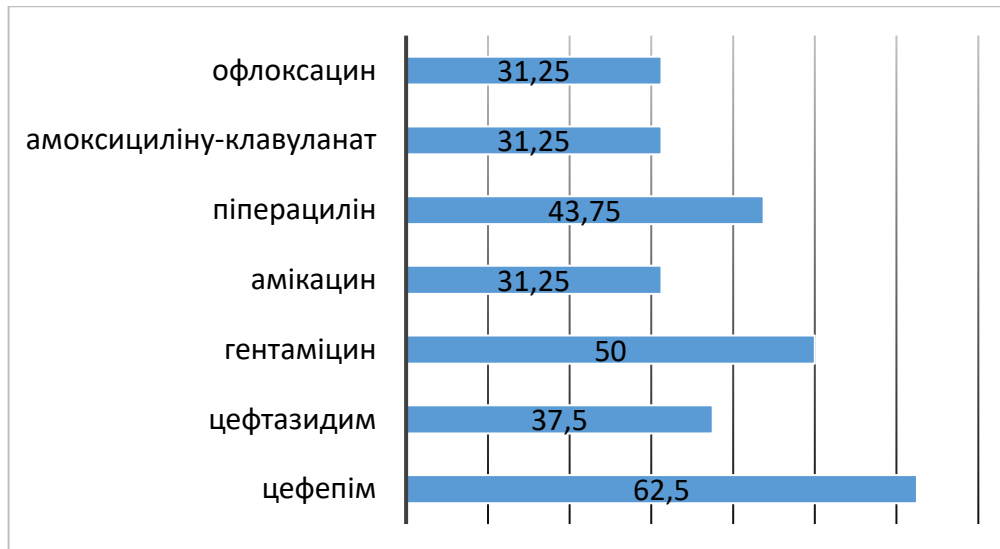
грампозитивними умовно-патогенними мікроорганізмами в структурі мікробних колонізаторів дихальних шляхів новонароджених при ШВЛ.

Дослідження антибіотикочутливості до призначення антибіотикотерапії домінуючих мікроорганізмів, виділених від новонароджених з інфекційним процесом органів дихання, які перебували на ШВЛ, встановили, що штами *E. cloacae*, мали високий рівень стійкості до амоксициліну-клавуланату (56 %), піперациліну (36 %), гатіфлоксацину, цефоперазону-сульбактаму, цефтріаксону і цефепіму (по 32 % випадків до кожного антибіотика), амікацину (28 %) (рис. 3.5).



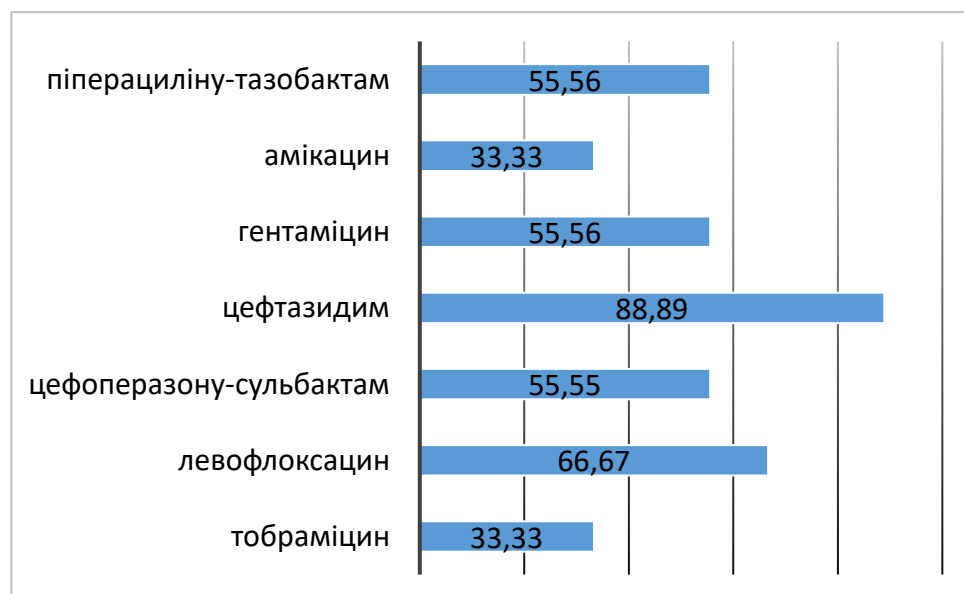
**Рис. 3.5.** Показники резистентності до антибіотиків клінічних штамів *E. cloacae* (n=25), у %

У штамів *P. aeruginosa*, виділених до призначення антибіотикотерапії від новонароджених з інфекційними ускладненнями органів дихання, асоційованими з проведеною ШВЛ, встановлено високий рівень стійкості до цефепіму (62,5 %), гентаміцину (50 %), цефтазидиму (37,5 %), піперациліну-тазобактаму (43,75 %), амоксициліну-клавуланату (31,25 %), амікацину (31,25 %) і офлоксацину (31,25 %) (рис. 3.6).



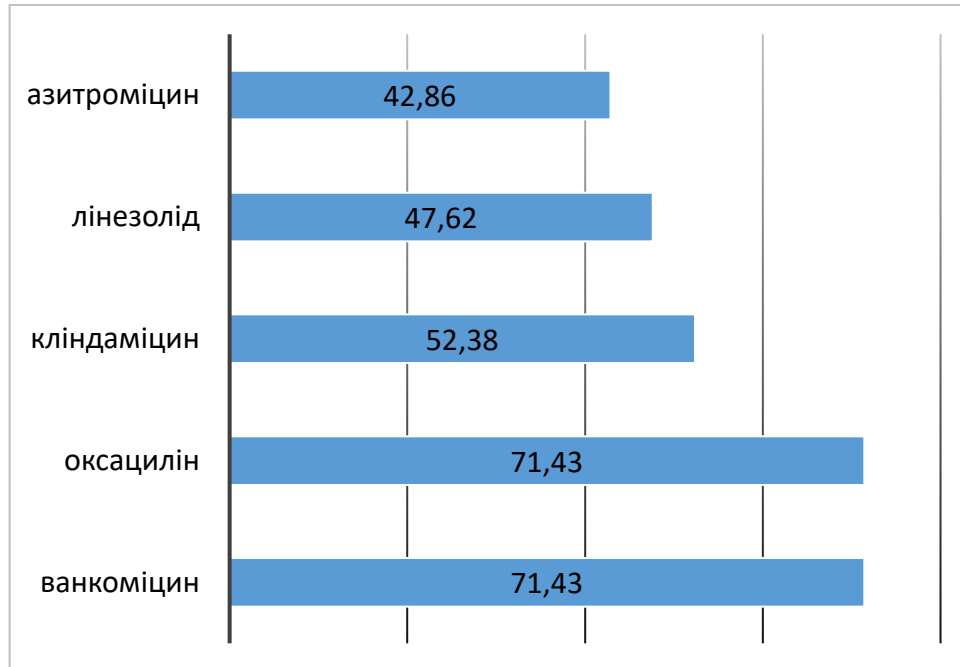
**Рис. 3.6.** Показники резистентності до антибіотиків клінічних штамів *P. aeruginosa* (n=16), у %.

Встановлено, що клінічні штами *A. baumannii*, виділені від новонароджених з ШВЛ-асоційованими інфекційними ускладненнями органів дихання до призначення антибіотикотерапії, мали високий рівень стійкості до тобраміцину (33,33 %), гентаміцину (55,5 %), цефтазидиму (88,89 %), піперациліну-тазобактаму (55,56 %) цефоперазону-сульбактаму (55,5 %), амікацину (33,33 %) і левофлоксацину (66,67 %) (рис. 3.7).



**Рис. 3.7.** Показники резистентності до антибіотиків клінічних штамів *A. baumannii* (n=9), у %.

Ізоляти *S. aureus*, виділені від новонароджених з інфекцією органів дихання, які перебували на ШВЛ, до призначення антибіотикотерапії, володіли достатньою чутливістю до антибіотиків (рис. 3.8).

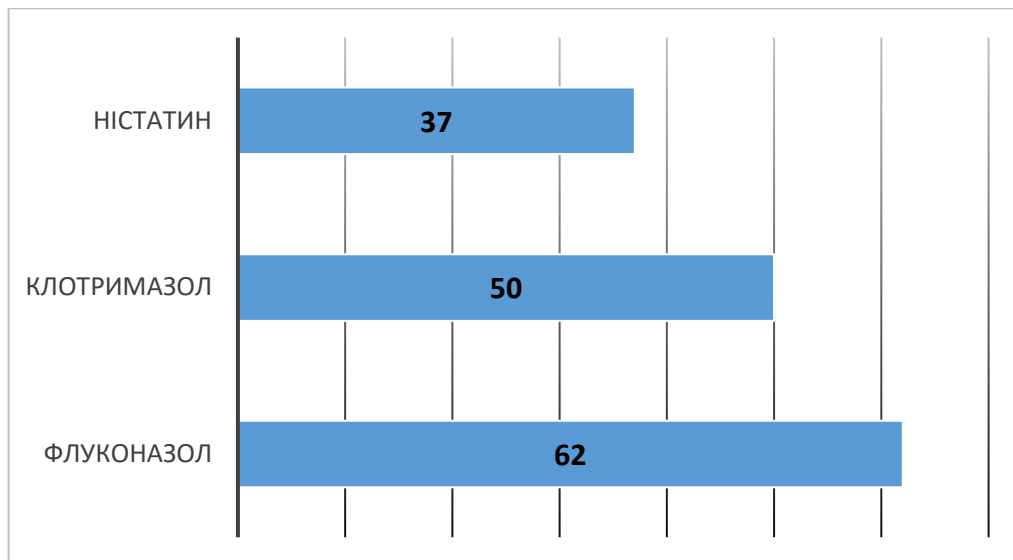


**Рис. 3.8** Показники чутливості до антибіотиків клінічних штамів *S. aureus* (n=21), у %.

Так, встановлено, що 71,43 % штамів *S. aureus* володіли чутливістю до ванкомицину і оксациліну. Чутливість стафілокока до кліндаміцину була встановлена в 52,38 % виділених штамів, до лінезоліду - у 47,62 %, а до азитроміцину - у 42,86 % штамів.

Клінічні штами дріжджоподібних грибів роду *C. albicans*, виділені від новонароджених з інфекційним процесом органів дихання які перебували на ШВЛ, були стійкими до протигрибкових засобів флуконазолу (62 %), клотримазолу (50 %) та ністатину (37 %) (рис. 3.9).





**Рис. 3.9.** Показники резистентності до протигрибкових препаратів клінічних штамів *C. albicans* (n=8), у %.

### **3.3. Характеристика спектру провідних збудників ВАП виділених з дихальних шляхів новонароджених у ВАІТН за результатами ретроспективно дослідження (2020 р.)**

Проаналізувавши дані мікробіологічного і клінічного обстеження, враховуючи дані початку захворювання, перебування на ШВЛ можна стверджувати що у 17 пацієнтів із 63 було діагностовано ВАП за усіма критеріями. Від 17 новонароджених з ВАП було виділено та ідентифіковано 24 штами грамполозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Кількісний розподіл та відсоткове співвідношення представлено в табл.3.1.

В результаті дослідження антибіотикочутливості збудників ВАП у новонароджених, спостерігали наступні тенденції. Встановлено абсолютну стійкість *A. baumannii* до цефтазидиму та левофлоксацину (усі виділені штами), низьку чутливість до цефоперазону-сульбактаму, піперациліну та гентаміцину (по 75 % резистентних штамів). Частка штамів *A. baumannii*, чутливих до амікацину і тобраміцину, складала 75 %.

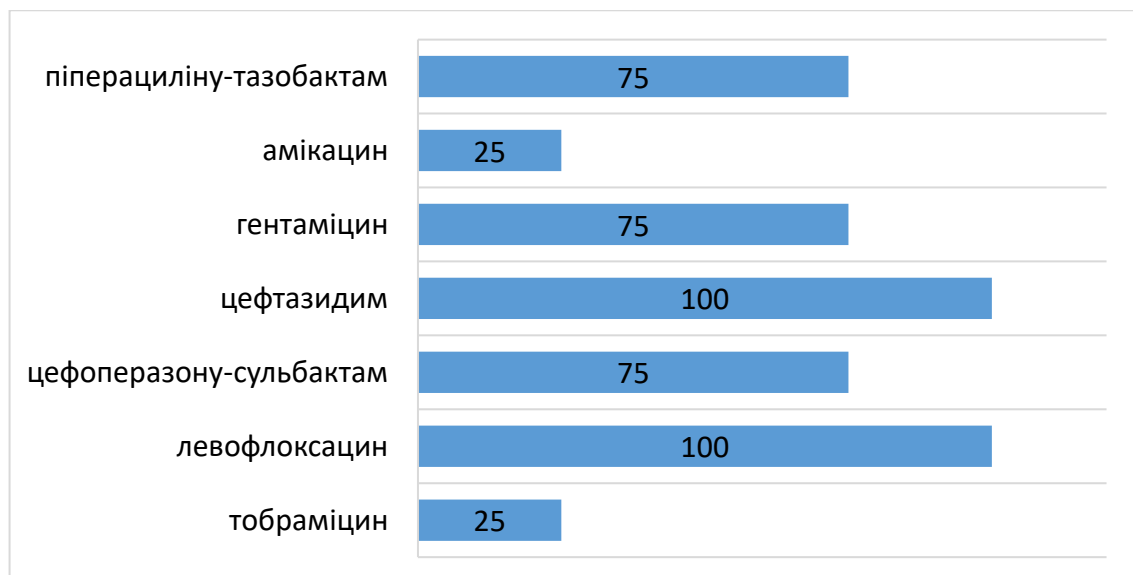
Встановлено абсолютну стійкість виділених штамів *P. aeruginosa* до цефепіму, високі показники резистентності до цефтазидиму та піперациліну (у 75 % виділених штамів), гентаміцину (50 % виділених штамів). Амікацин та

офлоксацин виявились ефективними щодо 75 % клінічних ізолятів *P. aeruginosa* (рис. 3.11).

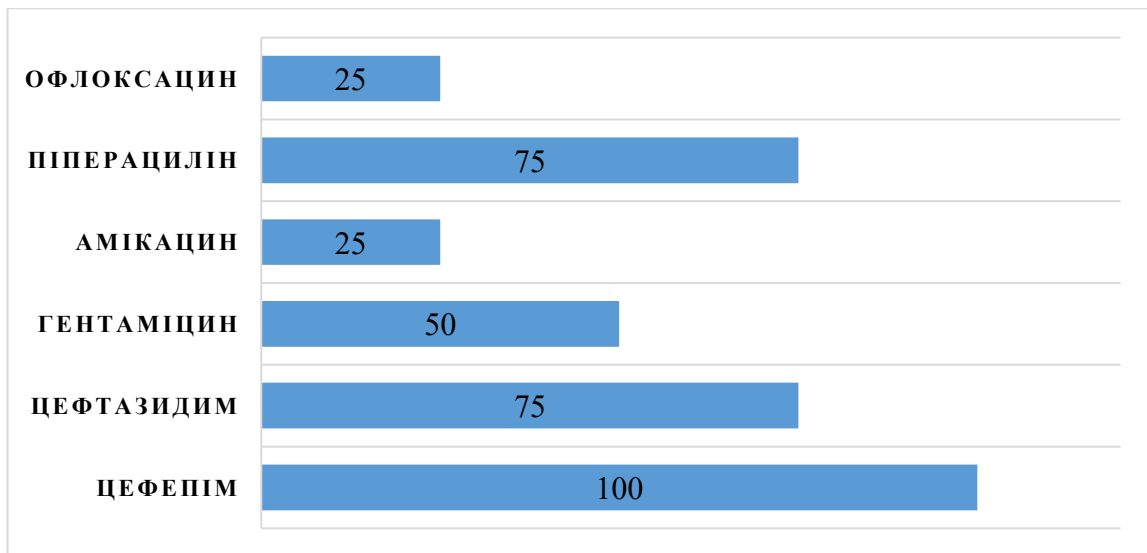
Таблиця 3.1

**Характеристика структури мікробних колоніатів дихальних шляхів новонароджених з вентилятор-асоційованою пневмонією під час ШВЛ**

Вид мікроорганізму	Кількість виділених штамів (загальна кількість – 24 ізоляти)	
	абсолютні значення	%
<i>K. pneumoniae</i>	6	25
<i>E. cloacea</i>	5	20,8
<i>S. aureus</i>	4	16,6
<i>P. aeruginosa</i>	4	16,6
<i>A. baumannii</i>	4	16,6
<i>E. aerogenes</i>	1	4,2

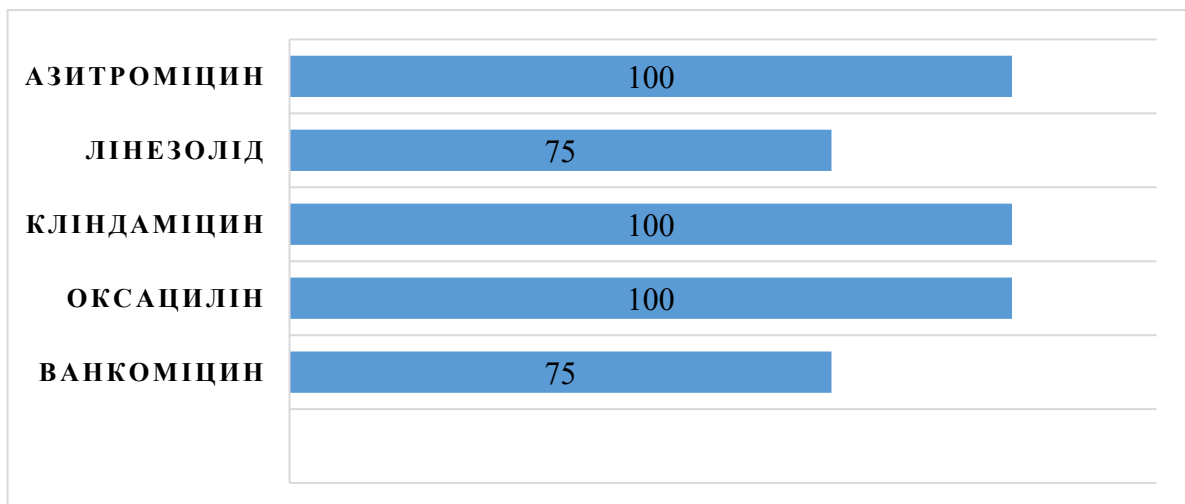


**Рис. 3.10.** Показники резистентності до антибіотиків клінічних штамів *A. baumannii* (n=4), у %.



**Рис. 3.11.** Показники резистентності до антибіотиків клінічних штамів *P. aeruginosa* (n=4), у %

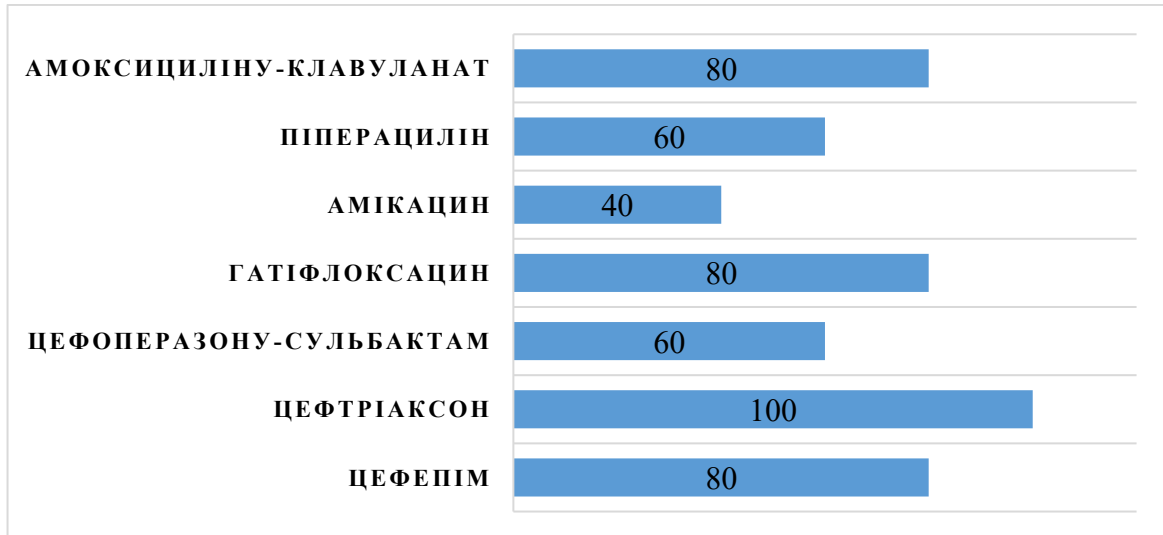
Встановлена стійкість у всіх виділених штамів *S. aureus* до оксациліну та кліндаміцину; 75 % клінічних ізолятів золотистого стафілококу виявляли стійкість до ванкоміцину, лінезоліду, азитроміцину (рис. 3.12).



**Рис. 3.12.** Показники резистентності до антибіотиків клінічних штамів *S. aureus* (n=4), у %.

Встановлено, що клінічні штами *E. cloacea*, виділені від новонароджених з інфекційними ускладнення органів дихання, пов'язаними з ШВЛ у 2020 р. демонстрували резистентність до амоксициліну-клавуланату

(80 %), піперациліну (60 %), гатіфлоксацину (80 %), цефоперазону-сульбактаму (60 %), цефтріаксону (100 %), цефепіму (80 %), амікацину (40 %) (рис. 3.13).



**Рис. 3.13.** Показники резистентності до антибіотиків клінічних штамів *E. cloacea* (n=5), у %.

За результатами чутливості *K. pneumoniae* до антибіотиків було встановлено резистентність до усіх антибіотиків. Встановлено загальний рівень резистентності серед *Klebsiella* spp. до усіх  $\beta$ -лактамів та фторхінолонів. Найкращий результат з мінімальними показниками резистентності у *K. pneumoniae* виявили до амікацину.

### **3.4 Проспективне дослідження етіологічної структури вентилятор-асоційованої пневмонії у новонароджених: якісна та кількісна характеристика**

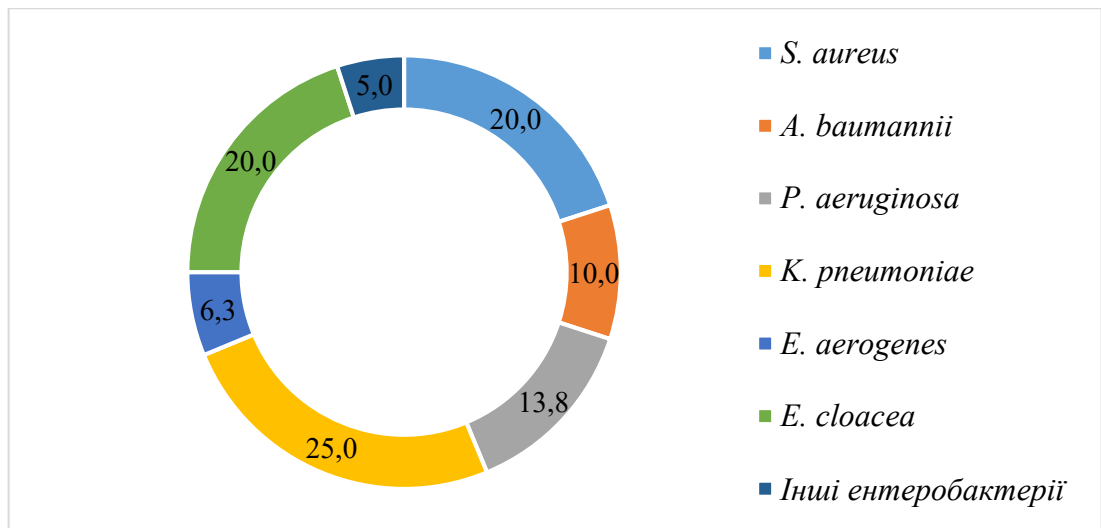
Визначення етіологічного чинника вентилятор-асоційованих пневмоній та його чутливості до антибактеріальних препаратів відіграє важливу роль у ефективності етіотропної терапії та прогностичної оцінки важкості перебігу інфекції. Аналіз наукових публікацій, присвячених проблемі антибактеріальної терапії ВАП, свідчить, що етіологічна структура даної

нозології має певні особливості в залежності від віку пацієнтів, локального спектру нозокоміальних патогенів та їх чутливості до антимікробних препаратів [10, 21, 73, 126, 127]. З врахуванням специфічності вікової групи пацієнтів нам вважалось доцільним визначити спектр збудників, які викликають ВАП у новонароджених, та їх чутливість до антибіотиків, які рекомендовані протоколами лікування ВАП у дітей.

Забір матеріалу для мікробіологічного дослідження проводили у 69 новонароджених пацієнтів, які отримували інвазивну респіраторну підтримку, після встановлення діагнозу ВАП за клініко-лабораторними та інструментальними критеріями до призначення етіотропної антибактеріальної терапії.

В результаті бактеріологічного дослідження аспірату було ізольовано 80 клінічних штамів, ідентифікацію яких здійснювали на підставі морфологічних, культуральних та біохімічних критеріїв за загально-прийнятими методиками. Встановлено, що у 58 пацієнтів (84 %) збудники ВАП виділялись в монокультурі, однак при бактеріологічному дослідженні аспірату у 11 пацієнтів (16 %) було виявлено по 2 потенційно значущих мікробних патогена. Етіологічна структура ВАП у новонароджених представлена на (рис. 3.14).

Отримані результати свідчать про провідну роль *K. pneumoniae* в етіології ВАП новонароджених, що підтверджує частка виділених клебсієл в загальній кількості виділених клінічних штамів, яка становила 25 % (20 штамів). У переважній кількості позитивних щодо *K. pneumoniae* результатів бактеріологічної діагностики збудник виділяли в монокультурі (16 позитивних культур, що становило 80 %), однак у чотирьох зразках аспірату клебсієли були виділені в асоціації з одним з наступних мікроорганізмів: *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* або *E. cloacea*.



**Рис. 3.14.** Етіологічна структура ВАП у новонароджених (% виділених видів в загальній кількості клінічних ізолятів)

Друге місце в етіологічній структурі ВАП у новонароджених за частотою виділення посіли *S. aureus* та *E. cloacea*, які визначали у кількості по 16 штамів кожного з видів, що становило по 20 % ідентифікованих збудників. *S. aureus* виділяли з аспірату у монокультури у 81,3 % позитивних щодо даного збудника досліджень (13 зразків матеріалу), проте у трьох випадках (18,7 %) золотистий стафілокок викликав ко-інфекцію разом з однією з грамнегативних бактерій: *K. pneumoniae*, *A. baumannii* або *E. aerogenes*. Найчастіше *E. cloacea* виділяли як єдиний етіологічний чинник респіраторної інфекції у новонароджених (87,5 % виділених штамів). Водночас, у двох випадках даний вид ентеробактерів був ізольований з *K. pneumoniae* або з *A. baumannii*. На підставі отриманих результатів умовно-патогенних бактерій *K. pneumoniae*, *S. aureus* та *E. cloacea* слід вважати провідними збудниками ВАП, так як визначено, що у обстежених новонароджених пацієнтів дані мікроорганізми викликали моно- або мікст-інфекцію у 48 випадках, що становило 69,6 % від загальної кількості обстежених, а частка цих трьох видів в загальній кількості ізольованих збудників сумарно становила 65 %.

Істотну роль в етіології ВАП у новонароджених за отриманими нами результатами відігравали неферментуючі грамнегативні бактерії *P. aeruginosa*

та *A. baumannii*, які були ідентифіковані у 23,8 % виділених культур: кількість ізолюваних штамів *P. aeruginosa* становила при цьому 11 (13,8 %), що перевищувало кількість виділених штамів *A. baumannii* на 10 %. Слід зазначити, що неферментуючі грамнегативні бактерії частіше виділяли із зразків клінічного матеріалу в асоціації з різними видами мікроорганізмів на відміну від інших збудників ВАП у новонароджених.

Так, частота виділення *P. aeruginosa* в асоціації становила 36,4 %, при чому у двох випадках *A. baumannii* було визначено у складі мікробної асоціації. В двох інших випадках синьогнійна паличка спричиняла мікст-інфекцію у асоціації з *E. coli*, або *K. pneumoniae*. Частота виділення *A. baumannii* в мікробних асоціаціях становила 62,5 %. Найчастіше даний вид мікроорганізмів утворював асоціації з *P. aeruginosa* (два випадки позитивних щодо ацинетобактерій культур аспірату), серед інших чинників мікст-інфекції виявляли *S. aureus*, *E. cloacea* та *C. infantum*.

Нами було встановлено, що *E. aerogenes* спричиняв ВАП у 5 пацієнтів (7,2 % від загального числа обстежених), в тому числі у одного з цих пацієнтів за результатами бактеріологічного дослідження було діагностовано мікст-інфекцію з *K. pneumoniae*. Частка *E. aerogenes* серед виділених клінічних ізолятів дорівнювала 6,3 %, що дозволяє розглядати цей вид мікроорганізмів як менш значущого збудника ВАП у пацієнтів даної вікової групи, у порівнянні з *E. cloacea*. Серед мало вагомих збудників респіраторних інфекцій у новонароджених, які отримували інвазивну респіраторну підтримку, слід виділити інших ентеробактерій, яких досить рідко виділяли з біоматеріалу, зокрема: *Proteus mirabilis*, *Citrobacter infantum*, *E. coli*. Як правило, представники цих видів складали мікробні асоціації із більш вагомими в етіологічній структурі видами: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* та *A. baumannii*.

Результати проспективного дослідження мікробіоти трахеобронхіального аспірату, одержаного від новонароджених з ШВЛ-асоційованими респіраторними інфекційними ускладненнями, засвідчили, що провідну роль у виникненні ВАП у даної категорії пацієнтів відіграють

грамнегативні ентеробактерії, серед яких безумовними лідерами виступають види *K. pneumoniae* (25 % виділених штамів) та *E. cloacea* (20 % виділених штамів). В цілому частка усіх видів ентеробактерій серед виділених збудників ВАП становила 56,3 %, які були виділені від 41 пацієнта (59,4 %). Грамнегативні неферментуючі бактерії видів *P. aeruginosa* та *A. baumannii* становили сумарно 23,8 % виділених клінічних ізолятів та спричиняли інфекцію у 17 хворих (24,6 %) самотійно або в асоціації з іншими видами. Серед грампозитивних коків лідерами визначено *S. aureus*, які склали 20 % від виділених збудників інфекції, проте зумовлювали моно- або мікст-інфекцію у 23,1 % хворих.

Кількісний показник виділених з аспірату мікроорганізмів є одним з діагностичних критеріїв етіологічного значення клінічного штаму у виникненні інфекції. Як відомо, мікробіологічно діагноз встановлюють при виділенні не менш як  $10^4$  бактерій в 1 мл аспірату, що відповідає 4 десятковим логарифмам (4 lg). Відповідно до методики кількісного посіву кількість мікроорганізмів певного виду визначається у колоніє-утворюючих одиницях (КУО). Кількість мікроорганізмів в 1 мл біологічного матеріалу у хворих на ВАП, вираховували в десяткових логарифмах для порівняльної оцінки ступені колонізації дихальних шляхів різними видами бактерій. Результати мікробного навантаження біологічних зразків матеріалу для мікробіологічної діагностики ВАП у новонароджених наведені в табл. 3.2.

Отримані результати кількісного визначення збудників ВАП в аспіраті підтверджували етіологічне значення клінічних штамів у виникненні респіраторної інфекції. Встановлено, що ступінь колонізації дихальних шляхів у новонароджених з ознаками пневмонії досягала в середньому  $5,66 \pm 0,17$  десяткових логарифмів КУО/мл.

В результаті проведеного дослідження було визначено певні відмінності мікробного навантаження у матеріалі, який підлягав мікробіологічному дослідженню, в залежності від виду виділеного збудника. Так, найбільшу середню кількість мікроорганізмів в аспіраті (більше  $10^6$  КУО/мл) виявили при



ВАП, спричинених *A. baumannii*, *K. pneumoniae* та *S. aureus*, що демонструють дані мікробного навантаження у Іg, які становили  $6,34 \pm 0,38$ ;  $6,26 \pm 0,39$  та  $6,13 \pm 0,35$  КУО/мл, відповідно. Ступінь колонізації дихальних шляхів при інфекціях, спричинених *E. aerogenes* та *P. aeruginosa*, наближалась до середніх значень загалом та дорівнювала  $5,54 \pm 0,35$  та  $5,40 \pm 0,43$  КУО/мл, виражених в Іg, відповідно. Найменший показник колонізації серед значущих етіологічних чинників ВАП було встановлено у випадку виділення *E. cloacea*, ( $4,73 \pm 0,31$  Іg КУО/мл). Інші види ентеробактерій, які виділяли переважно у складі мікробних асоціацій, відігравали найменш значущу роль у розвитку інфекції, про що свідчили найменші рівні колонізації дихальних шляхів, які становили в середньому  $3,75 \pm 0,48$  Іg. Лише в двох випадках кількість *C. infantum* та *P. mirabilis* досягала  $10^5$  та  $10^4$  КУО/мл, відповідно, що доводило етіологічну роль даних ізолятів у спричиненні ВАП новонароджених.

Таблиця 3.2

**Ступінь колонізації мікроорганізмами дихальних шляхів у новонароджених з ВАП**

Вид мікроорганізму	Кількість виділених штамів	Мікробне навантаження (КУО/мл, виражене в Іg) $X_{\text{ср}} \pm S_{\text{ср}}$
<i>K. pneumoniae</i>	20	$6,26 \pm 0,39$
<i>S. aureus</i>	16	$6,13 \pm 0,35$
<i>E. cloacea</i>	16	$4,73 \pm 0,31$
<i>P. aeruginosa</i>	11	$5,45 \pm 0,39$
<i>A. baumannii</i>	8	$6,34 \pm 0,38$
<i>E. aerogenes</i>	5	$5,54 \pm 0,35$
Інші ентеробактерії	4	$3,75 \pm 0,48$
Загалом	80	$5,66 \pm 0,17$

Таким чином, одержані дані дозволяють встановити відповідність між

результатами ретроспективного та проспективного досліджень. Серед етіологічно значущих збудників ВАП у новонароджених відзначається переважання грамнегативних над грампозитивними умовно-патогенними мікроорганізмами, провідними серед яких є *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*.

## РОЗДІЛ 4

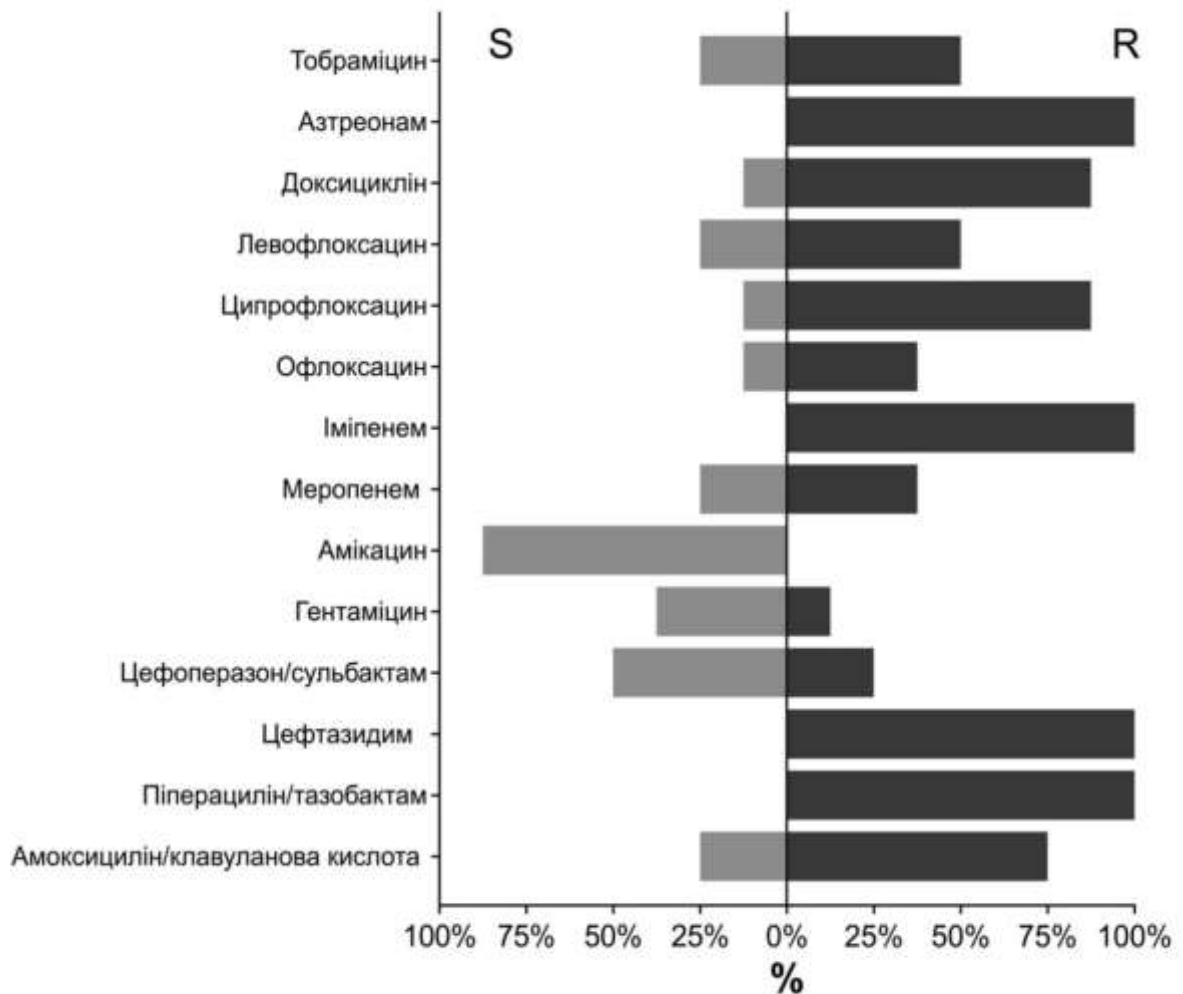
### ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИМІКРОБНИХ ЗАСОБІВ ЩОДО ПРОВІДНИХ ЗБУДНИКІВ ВЕНТИЛЯТОР-АСОЦІЙОВАНОЇ ПНЕВМОНІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

#### **4.1 Характеристика чутливості до антибіотиків збудників інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень**

З метою вивчення ефективності антимікробної терапії було проведено дослідження чутливості умовно-патогенних мікроорганізмів мікробіологічними методами. Відповідно до оновлених рекомендацій EUCAST (Version 13.0, valid from 2023-01-01) визначення чутливості представників *Acinetobacter* spp. до пеніцилінів є недоцільною у зв'язку з їх повною резистентністю до усіх антибіотиків цієї групи [115]. Тому в рамках роботи були обрані для дослідження лише захищені форми пеніцилінів. Отримані результати визначення чутливості ізолятів *A. baumannii* до піперациліну/тазобактаму в повній мірі підтверджували факт тотальної резистентності ацінетобактерій до пеніцилінів, адже жодного чутливого мікроорганізму виявлено не було. Однак, варто зауважити, що невелика кількість штамів *A. baumannii* (абс. 2; 25,0%) виділених від новонароджених, які перебували на штучній вентиляції легень, проявляли фенотипові ознаки чутливості до амоксициліну/клавулонової кислоти (рис. 4.1.).

В результаті дослідження підтверджено загальну тенденцію розвитку резистентності *Acinetobacter* spp. до цефалоспоринів. Так, стійкість до цефтазидиму розвинулася у всіх (абс. 8; 100,0%) ізолятів *A. baumannii*. Поряд з цим, виявлено (абс. 4; 50,0%) чутливих представників цього виду до цефоперазону/сульбактаму, що вказувало на збільшення ефективності захищеної форми цефалоспорину III -го покоління, порівняно з незахищеними антибіотиками цієї групи. При дослідженні чутливості ацінетобактерій до монобактамів, виявлено (абс. 8; 100,0%) резистентність мікроорганізмів до

азтреонаму.



**Рис. 4.1.** Чутливість *A. baumannii* (n=8) до антибіотиків, S – чутливий, R – резистентний.

Встановлено низьку чутливість *Acinetobacter* spp. до карбапенемів. Частки резистентних до іміпенему представників цього роду склали (абс. 8; 100,0%). Не дивлячись на те, що в ході дослідження виявлено (абс. 3; 37,5%) *A. baumannii* стійких до меропенему, чутливість до нього проявляли лише (абс. 2; 25,0%) досліджуваних ізолятів цього роду.

Дослідженнями доведено, що *Acinetobacter* spp., що колонізують дихальні шляхи новонароджених, які перебувають на штучній вентиляції легень, проявляли високий рівень фенотипової резистентності до фторхінолонів. Так, найбільш ефективним виявився офлоксацин, оскільки

(абс. 3; 37,5%) *A. baumannii* виявилися стійкими до даного антибіотика. Проте, враховуючи частину збудників, що були віднесені до категорії чутливих за підвищеного впливу офлоксацину, лише (абс. 1; 12,5%) ізолят зберігав чутливість до нього. Частки резистентних *A. baumannii* до левофлоксацину та ципрофлоксацину становили (абс. 4; 50,0%) та (абс. 7; 87,5%) відповідно.

Подібний результат зафіксований щодо чутливості представників роду *Acinetobacter* до тетрациклінів. Так, в ході дослідження виявлено лише (абс. 1; 12,5%) чутливих до доксицикліну *A. baumannii*. Тобто, (абс. 7; 87,5%) штамів проявляли фенотипові ознаки резистентності до даного антибіотика тетрациклінового ряду.

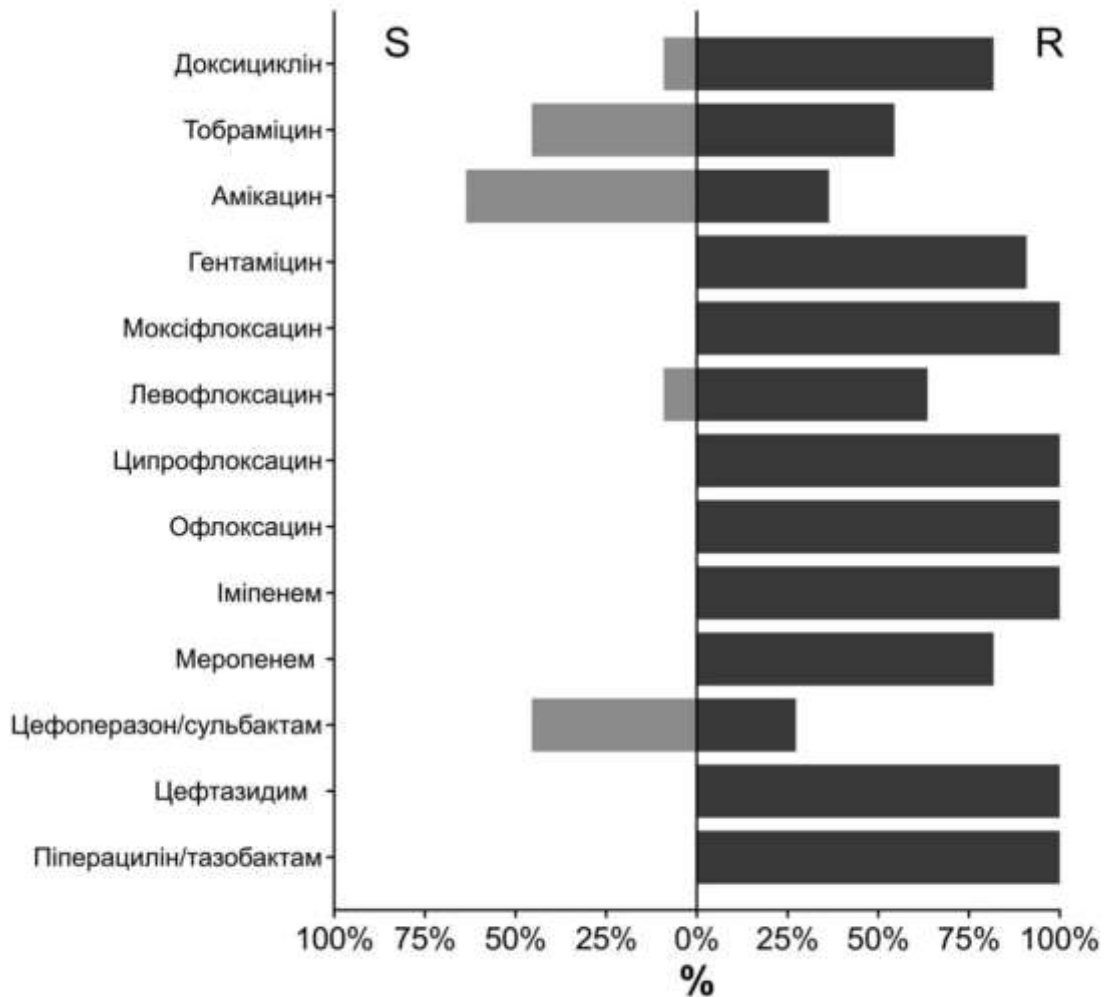
В результаті дослідження найвищу ефективність щодо *Acinetobacter* spp., виділених від новонароджених на штучній вентиляції легень, виявлено у аміноглікозидів. Частка ацінетобактерій, чутливих до амікацину, складала (абс. 7; 87,5%), при чому не було виявлено жодного ізоляту повністю резистентного до даного антибіотика. Загальна кількість чутливих *A. baumannii* до гентаміцину (абс. 3; 37,5%) була дещо нижчою, порівняно з активністю амікацину. Однак, в той же час частка резистентних до гентаміцину ізолятів (абс. 1; 12,5%) була однією з найнижчих серед усіх досліджуваних антибіотиків і поступалася лише амікацину. Найгірший результат серед аміноглікозидів встановлено при визначенні чутливості *Acinetobacter* spp. до тобраміцину. Резистентними до нього виявили (абс. 4; 50,0%) ізолятів цього роду, проте, частки абсолютно чутливих та чутливих за збільшеної експозиції тобраміцину *A. baumannii* були рівними і становили (абс. 2; 25,0%).

В результаті аналізу чутливості *A. baumannii* до антибіотиків було встановлено два основних фенотипових резистотипи, що колонізують дихальні шляхи новонароджених, які перебувають на штучній вентиляції легень,:

1. Резистентні до усіх антибіотиків, окрім аміноглікозидів, меропенему, офлоксацину та цефоперазону сульбактаму (абс. 4; 50,0%);

2. Резистентні до усіх антибіотиків, окрім амікацину (абс. 3; 37,5%).

Результатами дослідження доведено низьку ефективність  $\beta$ -лактамів щодо клінічних ізолятів роду *Pseudomonas* (рис. 4.2).



**Рис. 4.2.** Чутливість *P. aeruginosa* (n=11) до антибіотиків, S – чутливий, R – резистентний.

Відповідно до рекомендацій EUCAST представників цього роду варто тестувати на чутливість до піперациліну та його захищених форм з групи пеніцилінів. Так, нами встановлено абсолютну стійкість виділених штамів *P. aeruginosa* до піперациліну/тазобактаму (абс. 11; 100,0%). Подібну тенденцію спостерігали при дослідженні чутливості псевдомонад до карбапенемів та цефалоспоринів: частки стійких *P. aeruginosa* до іміпенему, меропонему та

цефтазидиму становили (абс. 11; 100,0%). Варто відмітити доведену ефективність лише цефоперазон/сульбактаму, фенотипові ознаки резистентності до якого виявляли (абс. 3; 27,3%) досліджуваних ізолятів *Pseudomonas* spp., в той час як частка чутливих представників роду становила (абс. 5; 45,5%).

Загальний рівень чутливості *P. aeruginosa* до фторхінолонів можна було характеризувати як низький. Оскільки три (офлоксацин, ципрофлоксацин та моксіфлоксацин) з чотирьох антибіотиків цієї групи, що досліджували щодо ізолятів синьогнійної палички, не чинили впливу на мікроорганізми. Тобто, встановлений розвиток резистентності *P. aeruginosa* до офлоксацину, ципрофлоксацину та моксіфлоксацину на рівні 100,0%. Частка стійких представників цього виду до левофлоксацину становила (абс. 7; 63,6%). Однак, за рахунок наявності ізолятів, що увійшли до категорії чутливих за збільшеної експозиції до левофлоксацину, відсоток чутливих мікроорганізмів роду *Pseudomonas* залишався низьким (абс. 1; 9,1%).

В результаті дослідження встановлено резистентність у (абс. 9, 81,8%) *P. aeruginosa* до доксицикліну, підтверджуючи низьку ефективність тетрациклінів щодо штамів синьогнійної палички. Серед аміноглікозидів гентаміцин демонстрував найгірший результат. *Pseudomonas* spp. були стійкими до нього у (абс. 10; 90,9%) випадків, при чому решту складала ізоляти чутливі до гентаміцину за збільшеної експозиції (категорія I). На противагу цьому, встановлено чутливість псевдомонад до тобраміцину на рівні (абс. 5; 45,5%). Найкращими виявилися результати визначення чутливості *P. aeruginosa* до амікацину, частка резистентних та чутливих ізолятів до якого складала (абс. 4; 36,4%) та (абс. 7; 63,6%) відповідно.

На основі аналізу чутливості *P. aeruginosa* до антибіотиків було встановлено два основних фенотипових резистотипи, що колонізують дихальні шляхи новонароджених, які перебувають на штучній вентиляції легень:

1. Резистентні до усіх антибіотиків, окрім амікацину та цефоперазону

сульбактаму (абс. 4; 36,4%);

2. Резистентні до усіх антибіотиків, окрім амікацину, тобраміцину та цефоперазону/сульбактаму (абс. 3; 27,3%).

За результатами дослідження клінічні ізоляти роду *Klebsiella*, що виділяють з вогнища інфекції дихальних шляхів новонароджених на штучній вентиляції легень, демонстрували загальну низьку чутливість до антибіотиків.

Так, *K. pneumoniae* проявляли ознаки резистентності до піперациліну/тазобактаму (абс. 16; 80,0%), а (абс. 19; 95,0%) – до досліджуваних цефалоспоринів. Таким чином, частка чутливих представників цього виду до пеніцилінів та цефалоспоринів знаходилася у межах 5,0% - 20,0%.

Подібний результат був притаманний карбапенемам. Загальна кількість стійких *K. pneumoniae* до іміпенему та меропенему складала (абс. 16; 80,0%) та (абс. 15; 75,0%) відповідно.

Враховуючи наявність ізолятів, що були віднесені до категорії чутливих за збільшеного впливу антибіотика (I), частка стійких клебсієл до карбапенемів не перевищувала 20,0%. Поряд з цим, в ході дослідження була виявлена ще нижча чутливість *K. pneumoniae* до фторхінолонів (рис. 4.3).

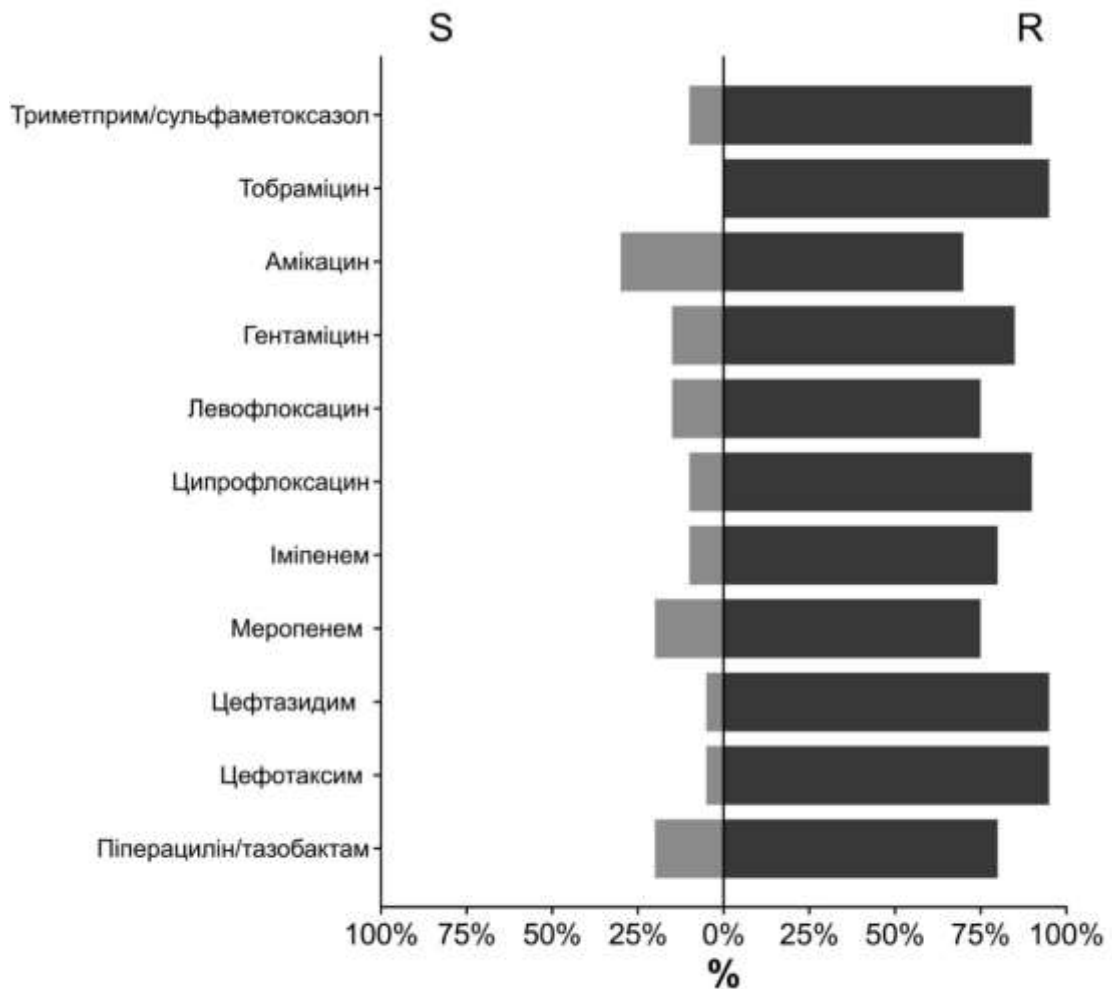
Так, резистентність до ципрофлоксацину серед ізолятів роду *Klebsiella* досягала (абс. 18; 90,0%). Загальні частки чутливих *K. pneumoniae* до фторхінолонів ципрофлоксацину та левофлоксацину складали (абс. 2; 10,0%) та (абс. 3; 15,0%) відповідно.

Варто відмітити, що комбінований антибіотик триметоприм/сульфаметоксазол виявляв подібну низьку ефективність, частота розвитку резистентності до якого серед клебсієл сягала (абс. 18; 90,0%).

Загалом, чутливість *Klebsiella* spp. до аміноглікозидів підпадала під загальну тенденцію чутливості даних мікроорганізмів до більшості антибіотиків. Так, не виявлено жодного чутливого ізоляту *K. pneumoniae* до тобраміцину і лише (абс. 3; 15,0%) досліджуваних штамів зберігали чутливість до гентаміцину. Однак, встановлено рівень чутливості *K. pneumoniae* до



амікацину (абс. 6; 30,0%), що було найкращим результатом серед досліджуваної чутливості *Klebsiella* spp. до антибіотиків.

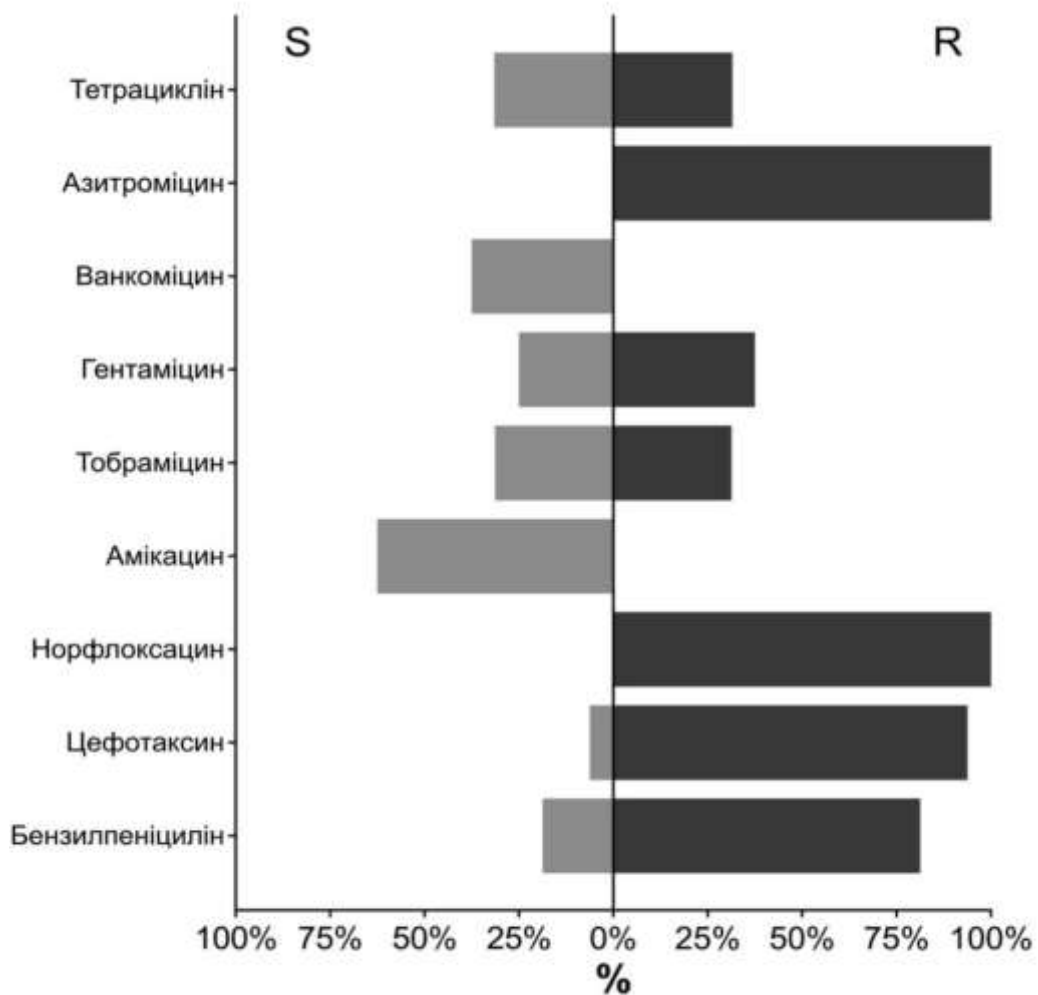


**Рис. 4.3.** Чутливість *K. pneumoniae* (n=20) до антибіотиків, S – чутливий, R – резистентний.

За результатами чутливості до антибіотиків *K. pneumoniae*, що колонізувала дихальні шляхи новонароджених з ВАП, було встановлено один основний фенотиповий резистотип – резистентні до усіх антибіотиків (абс. 12; 60,0%).

Відповідно до рекомендація EUCAST клінічні ізоляти *Staphylococcus* spp. в першу чергу варто тестувати щодо чутливості до бензилпеніциліну та цефокситиму, за результатами якого визначається їх чутливість до усіх  $\beta$ -

лактамів. В результаті дослідження встановлено (абс. 13; 81,3%) резистентних ізолятів золотистого стафілококу до бензилпеніциліну та (абс. 15; 93,8%) – до цефокситиму (рис. 4.4.).



**Рис.4.4.** Чутливість *S. aureus* (n=16) до антибіотиків, S – чутливий, R – резистентний.

Враховуючи цей факт, виявлено (абс. 12; 75,0%) *S. aureus* стійких до обох антибіотиків одночасно, що дало можливість автоматично вважати їх резистентними до усіх пеніцилінів. Чутливість представників роду *Staphylococcus* до цефалоспоринів та карбапенемів співвідносили з їх чутливістю до цефокситиму, що автоматично визначило (абс. 12; 75,0%) *S. aureus* як резистентні до усіх антибіотиків цих груп. В ході дослідження

встановлено (абс. 16; 100,0%) фторхінолонову резистентність серед штамів золотистого стафілококу, виділених від новонароджених, які перебувають на штучній вентиляції легень. Адже, за рекомендаціями EUCAST стійкі до норфлуксацну ізоляти автоматично резистентні до усіх антибіотиків цієї групи.

Отримані результати вказували на розвиток резистентності (абс. 6; 37,5%) ізолятів *S. aureus* до гентаміцину. Проте, враховуючи частину штамів, що були віднесені до категорії чутливих за збільшеного впливу гентаміцину (I), частка чутливих *S. aureus* складала (абс. 4; 25,0%). Подібний результат спостерігався щодо тобраміцину, частки чутливих та резистентних до якого представників *Staphylococcus* spp. були рівними і становили (абс. 5; 31,3%). Найбільшою ефективністю щодо досліджуваних *S. aureus* володів амікацин. В результаті дослідження до нього не виявлено жодного резистентного ізоляту, а фенотипові ознаки чутливості були притаманні (абс. 10; 62,5%) стафілококам.

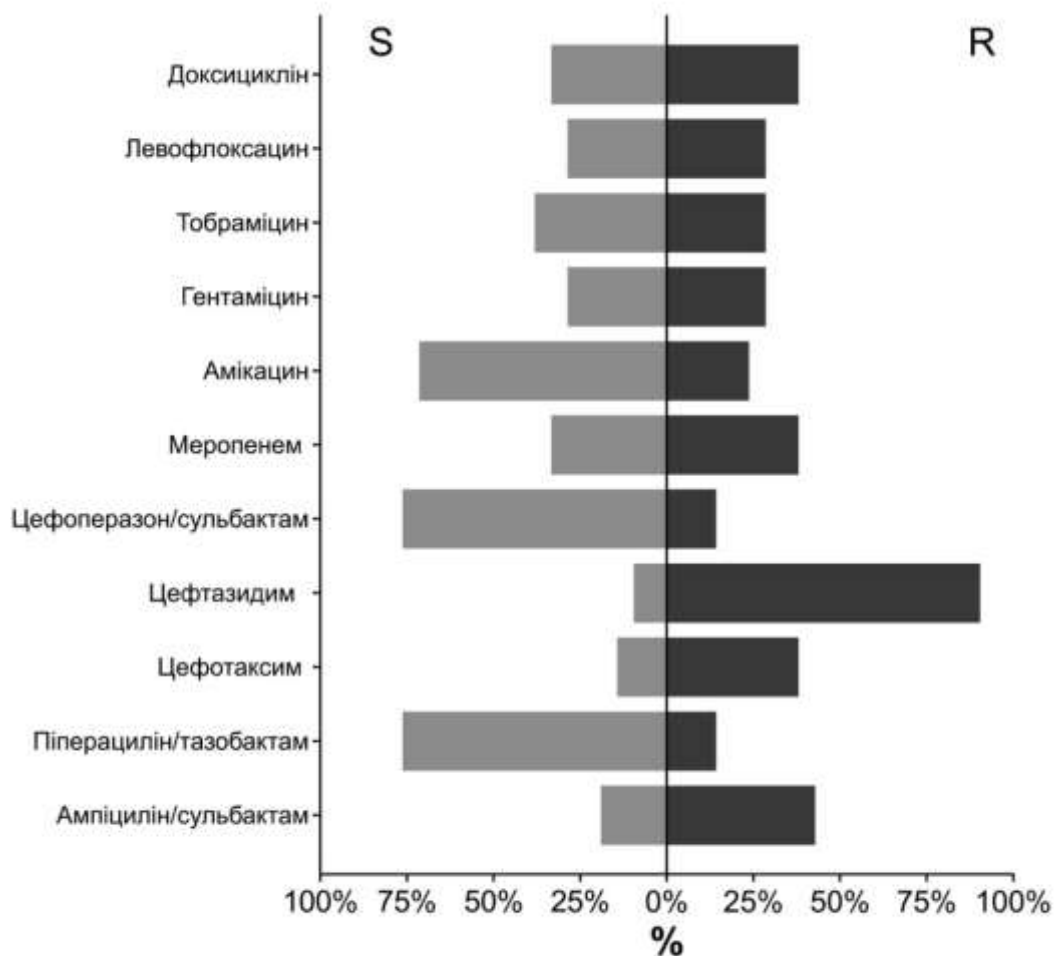
Закономірно ванкоміцин володів достатньою ефективністю щодо *S. aureus*. В ході дослідження відсоток чутливих ізолятів становив (абс. 6; 37,5%), при чому решту складали представники цього виду, що були віднесені до категорії чутливих за збільшеного впливу глікопептиду. Встановлено повну резистентність *S. aureus* до азитроміцину (абс. 16; 100,0%), що підтверджувало стійкість досліджуваних ізолятів до макролідів в цілому.

За чутливістю ізолятів золотистого стафілококу до тетрацикліну робили висновок про їх чутливість до усіх антибіотиків тетрациклінового ряду загалом. Так, частки чутливих та резистентних *S. aureus* до даного антибіотика були рівними і знаходилися у межах (абс. 5; 31,3%), при чому (абс. 6; 37,4%) демонстрували чутливість за збільшеного впливу тетрацикліну (категорія I).

В результаті аналізу чутливості *S. aureus* до антибіотиків було встановлено два основних фенотипових резистотипи, що колонізують дихальні шляхи новонароджених, які перебувають на штучній вентиляції легень,:

1. Резистентні до усіх антибіотиків, окрім аміноглікозидів, тетрациклінів та ванкоміцину (абс. 5; 31,3%);
2. Резистентні до усіх антибіотиків, окрім пеніцилінів та аміноглікозидів (абс. 3; 18,8%).

За результатами дослідження представники роду *Enterobacter* проявляли загалом нижчий рівень розвитку антибіотикорезистентності, порівняно з іншими досліджуваними мікроорганізмами. Так, найвищий рівень стійкості серед них був зафіксований до цефтазидиму (абс. 19; 90,5%). В той же час, встановлено найменшу кількість чутливих *Enterobacter* spp. саме до цефалоспоринів: (абс. 3; 14,3%) до цефотаксиму та (абс. 2; 9,5%) до цефтазидиму. Варто зауважити, що захищена форма цефалоспоринолу – цефоперазон/сульбактам володіє значно кращою ефективністю (рис. 4.5).



**Рис. 4.5.** Чутливість *Enterobacter* spp. (n=21) до антибіотиків,  
S – чутливий, R – резистентний.

Виявлено (абс. 3; 14,3%) резистентних до нього представників роду *Enterobacter*, в той час як частка чутливих ізолятів сягала (абс. 16; 76,2%). Подібну тенденцію щодо *Enterobacter* spp. проявляв і піперацилін тазобактам із загальною часткою чутливих мікроорганізмів даного роду (абс. 16; 76,2%). Проте, інший захищений пеніцилін – ампіцилін/сульбактам демонстрував нижчі результати. Так, виявлено лише (абс. 4; 19,0%) чутливих до нього *Enterobacter* spp., а кількість резистентних ізолятів складала (абс. 9; 42,9%).

В ході дослідження було виявлено ідентичну ефективність карбапенемів та тетрациклінів щодо представників роду *Enterobacter*. Встановлено майже рівні частини чутливих (абс. 7; 33,3%) та стійких (абс. 8; 38,1%) до меропенему та доксицикліну досліджуваних штамів ентеробактерів.

Зафіксовано посередню активність фторхінолонів щодо *Enterobacter* spp. Виявлено (абс. 6; 28,6%) представників цього роду, що зберігали чутливість до левофлоксацину і стільки ж ізолятів (абс. 6; 28,6%), що проявляли фенотипові ознаки стійкості до нього. Решту складала бактерії, що увійшли до категорії чутливих за збільшеного впливу левофлоксацину.

Серед аміноглікозидів найменшу активність щодо ентеробактерів демонстрував гентаміцин. Частки чутливих та резистентних до нього *Enterobacter* spp. знаходилися на одному рівні (абс. 6; 28,6%). Не дивлячись на те, що кількість стійких до тобраміцину ізолятів роду *Enterobacter* співпадала з кількістю стійких до гентаміцину, загальна частка чутливих бактерій була вищою (абс. 8; 38,1%). Найефективнішим серед аміноглікозидів був амікацин. В ході дослідження виявлено (абс. 15; 71,4%) чутливих до нього *Enterobacter* spp. при частці резистентних – (абс. 5; 23,8%) ізолятів.

На основі результатів чутливості до антибіотиків було встановлено три основних фенотипових резистотипи *Enterobacter* spp., що колонізують дихальні шляхи новонароджених, які перебували на ШВЛ, а саме:

1. Чутливі до усіх антибіотиків, крім незахищених  $\beta$ -лактамів (абс. 4; 19,0%);
2. Резистентні до усіх антибіотиків, окрім амікацину (абс. 3; 14,3%);

### 3. Резистентні до усіх антибіотиків (абс. 3; 14,3%).

Таким чином, в результаті дослідження чутливості *Acinetobacter* spp. до антибіотиків виявлено низьку ефективність усіх β-лактамів. Досліджувані *A. baumannii* лише у 25,0% випадків зберігали чутливість до меропенему та у 25,0% і 50,0% - до захищених форм амоксициліну/клавулонової кислоти та цефоперазону/сульбактаму відповідно. Частка резистентних ацінетобактерій до фторхінолонів була в межах 37,5% - 87,5%. Більше того, 87,5% штамів *A. baumannii* проявляли фенотипові ознаки резистентності до антибіотиків тетрациклінового ряду. В результаті дослідження найвищу ефективність щодо *Acinetobacter* spp., виділених від новонароджених на штучній вентиляції легень, виявлено у аміноглікозидів. Частка ацінетобактерій, чутливих до амікацину, складала 87,5%, до тобраміцину – 25,0%, а до гентаміцину – 37,5% ізолятів.

Результатами дослідження доведено низьку ефективність усіх β-лактамів, фторхінолонів та тетрациклінів щодо клінічних ізолятів роду *Pseudomonas*. Частота розвитку резистентності до них серед ізолятів синьогнійної палички загалом коливалася в межах 81,8% - 100,0%. Найкращими виявилися результати визначення чутливості *P. aeruginosa* до амікацину, частка резистентних та чутливих ізолятів до якого складала (абс. 4; 36,4%) та (абс. 7; 63,6%) відповідно.

Встановлено загальний рівень резистентності серед *Klebsiella* spp. до усіх β-лактамів та фторхінолонів 75,0% - 95,0%. Найкращим результатом серед досліджуваної чутливості *Klebsiella* spp. до антибіотиків виявився рівень чутливості *K. pneumoniae* до амікацину (абс. 6; 30,0%).

Виявлено 75,0% *S. aureus* стійких до усіх пеніцилінів, цефалоспоринів та карбапенемів. Поряд з цим резистентність до фторхінолонів та макролідів сягала 100,0%. Найбільшою ефективністю щодо досліджуваних *S. aureus* володів амікацин, фенотипові ознаки чутливості були притаманні 62,5% стафілококів. В ході дослідження відсоток чутливих ізолятів *S. aureus* до

ванкоміцину становив 37,5%, а до тетрацикліну - 31,3%.

Найвищий рівень стійкості серед *Enterobacter* spp. був зафіксований до цефтазидиму (90,5%). Проте, захищені форми пеніцилінів та цефалоспоринів проявляли дещо більше ефективність. В ході дослідження було виявлено ідентичну ефективність карбапенемів та тетрациклінів (33,3%) щодо представників роду *Enterobacter*. Виявлено 71,4% чутливих до амікацину *Enterobacter* spp. при частці резистентних – 23,8% ізолятів.

#### 4.2 Характеристика чутливості збудників ВАП у новонароджених до антисептичних препаратів

Профілактика інфекційних ускладнень при тривалій ШВЛ повинна включати комплекс заходів, серед яких важливу роль відіграє дезінфекційна обробка дихальної апаратури [128]. У роботі було проведено дослідження провідних збудників ВАП, які потенційно можуть колонізувати дихальний контур пацієнта та засоби забезпечення ШВЛ, до сучасних антисептиків на основі декаметоксину і полігексаніду.

При порівнянні МБСК досліджуваних препаратів для різних штамів мікроорганізмів (табл. 4.1.) було виявлено, що декаметоксин в достовірно нижчих, ніж полігексанід, концентраціях володіє бактеріостатичною дією на штами *S. aureus* ( $p < 0,001$ ), *A. baumannii* ( $p < 0,05$ ) та *K. pneumoniae* ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.1

#### Чутливість штамів мікроорганізмів до антисептиків (МБСК)

Види мікроорганізмів	Декаметоксин	Полігексанід	p-value
<i>S. aureus</i> (n=16)	9,26 ± 1,17	33,68 ± 7,26	p<0,001
<i>A. baumannii</i> (n=8)	13,16 ± 3,03	37,10 ± 8,18	p=0,040
<i>K. pneumoniae</i> (n=20)	33,98 ± 5,74	58,20 ± 8,93	p=0,044
<i>P. aeruginosa</i> (n=11)	73,86 ± 12,83	44,03 ± 9,14	p=0,065
<i>Enterobacter</i> spp. (n=21)	35,7 ± 7,52	41,128 ± 7,09	p=0,262

Також було продемонстровано нижчі бактеріостатичні концентрації декаметоксину в порівнянні з полігексанідом на штамі *Enterobacter spp.*, однак достовірної різниці отриманих результатів не було виявлено ( $p>0,05$ ). Щодо *P. aeruginosa*, то менші бактеріостатичні концентрації було продемонстровано при використанні полігексаніду, хоча й без досягнення статистично достовірних відмінностей ( $p>0,05$ ).

При порівнянні МБцК досліджуваних препаратів для тих самих штамів мікроорганізмів мала місце тенденція схожа на таку при дослідженні МБсК (табл. 4.2.).

Таблиця 4.2

#### Чутливість штамів мікроорганізмів до антисептиків (МБцК)

Види мікроорганізмів	Декаметоксин	Полігексанід	p-value
<i>S. aureus</i> (n=16)	16,59 ± 2,35	56,63 ± 9,76	p=0,001
<i>A. baumannii</i> (n=8)	33,19 ± 6,88	76,16 ± 15,47	p=0,045
<i>K. pneumonia</i> (n=20)	64,45 ± 11,19	97,65 ± 12,67	p=0,050
<i>P. aeruginosa</i> (n=11)	147,72 ± 25,66	90,91 ± 17,60	p=0,081
<i>Enterobacter spp.</i> (n=21)	53,19 ± 8,82	61,75 ± 8,10	p=0,356

Так, було продемонстровано достовірно нижчі бактерицидні концентрації декаметоксину по відношенню до *S. aureus* ( $p<0,001$ ) та *A. baumannii* ( $p<0,05$ ), нижчі його концентрації для штаму *Enterobacter spp.*, однак для яких не встановлена достовірна різниця отриманих результатів в порівнянні з відповідними даними полігексаніду ( $p>0,05$ ) та, відповідно незначно більша ефективність полігексаніду щодо респіраторних ізолятів *P. aeruginosa* в порівнянні з декаметоксином ( $p>0,05$ ). Для *K. pneumonia* показник достовірності відмінності результатів мав порогове значення ( $p=0,050$ ), хоча отримані дані МБцК декаметоксину були меншими за такі у полігексаніду на 44 %.

При вивченні переваг одного із препаратів одночасно по обом



досліджуваним показникам чутливості штамів мікроорганізмів (МБсК та МБцК) до даного препарату, достовірні відмінності на користь декаметоксину мали місце лише при дослідженні на штамі *S. aureus* ( $F(2, 29) = 7,71$ ;  $p = 0,002$ ; Wilk's  $\Lambda = 0,653$ ). Пограничні значення достовірності були продемонстровані для штаму *A. baumannii* ( $F(2, 13) = 3,574$ ;  $p = 0,057$ ; Wilk's  $\Lambda = 0,645$ ). Щодо інших штамів, то для них мали місце ще нижчі показники достовірності відмінностей: *K. pneumonia* ( $F(2, 37) = 2,531$ ;  $p = 0,093$ ; Wilk's  $\Lambda = 0,88$ ), *P. aeruginosa* ( $F(2, 19) = 1,916$ ;  $p = 0,174$ ; Wilk's  $\Lambda = 0,832$ ), *E. spp.* ( $F(2, 39) = 0,26$ ;  $p = 0,772$ ; Wilk's  $\Lambda = 0,987$ ).

При дослідженні сукупного впливу кожного із препаратів на досліджувані штами усіх п'яти видів, для узгодження кількості досліджень у вибірках і приведення їх до одного значення (найменша кількість досліджень,  $n=8$ , була проведена у випадку *A. baumannii*) нами були створені менші вибірки ( $n=8$ ) для штамів *S. aureus*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, які за основними показниками достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від загальних вибірок.

Дослідження сукупного впливу кожного із препаратів на всі 5 досліджуваних видів продемонструвало переваги декаметоксину при вивченні як МБсК ( $F(5, 10) = 6,053$ ;  $p = 0,007$ ; Wilk's  $\Lambda = 0,248$ ), так і МБцК ( $F(5, 10) = 5,99$ ;  $p = 0,008$ ; Wilk's  $\Lambda = 0,25$ ).

Таким чином, отримані результати дослідження біологічної активності декаметоксину та полігексаніду шляхом визначення МБсК та МБцК для різних штамів мікроорганізмів, дослідження переваг одного із препаратів одночасно по обом показникам чутливості штамів мікроорганізмів (МБсК та МБцК) до даного препарату, а також дослідження сукупного впливу препаратів на 5 досліджуваних видів дозволяють стверджувати про переваги декаметоксину, при використанні якого в менших концентраціях ніж полігексанід, досягаються достовірно кращі бактеріостатичний та бактерицидний ефекти.

## РОЗДІЛ 5

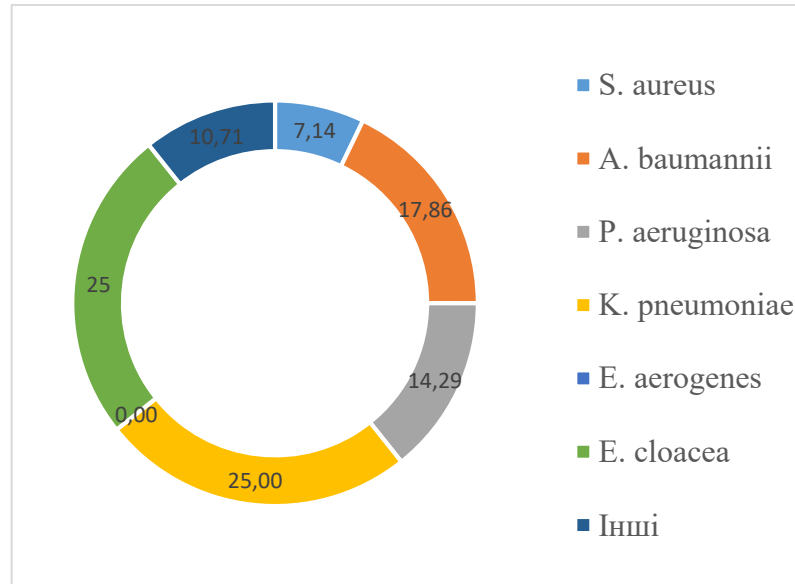
### РЕЗУЛЬТАТИ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ВЕНТИЛЯТОР-АСОЦІЙОВАНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД АНТИМІКРОБНОЇ ТАКТИКИ

#### **5.1 Мікробіологічний контроль ефективності лікування новонароджених з ВАП**

Всім пацієнтам із встановленим діагнозом ВАП призначали емпіричну антибактеріальну терапію згідно рекомендацій наданих у протоколі лікування даної нозології з наступною деескалацією антибіотикотерапії відповідно до результатів визначення антибіотикочутливості виділених з дихальних шляхів патогенів.

З метою зменшення побічних реакцій та загального токсичного впливу антибіотиків широкого спектру дії у випадку їх системного призначення пацієнтам з ВАП нами була запропонована схема лікування, яка включала інгаляційне призначення амікацину. Для визначення ефективності комплексного етіотропного лікування пневмоній пацієнти були розподілені на три групи. Основна група спостереження включала 23 пацієнти, лікування яких проводили за стандартною схемою та додатково з першого дня захворювання здійснювали інгаляції амікацину в дозі 10 мг/кг ваги двічі на добу через небулайзер, який під'єднували до дихального контуру. Сорок шість пацієнтів були поділені на 2 групи порівняння: перша група порівняння (група 1) включала 23 пацієнта, які отримували стандартну комплексну терапію вентилятор-асоційованої пневмонії; в другій групі порівняння (група 2), що включала 23 пацієнта, крім стандартного комплексного лікування пневмонії проводили щоденну обробку дихального контуру декасаном для визначення впливу регулярної деконтамінації дихальної апаратури на перебіг та ефективність антимікробної терапії ВАП. Ефективність запропонованої схеми терапії визначалась шляхом мікробіологічного дослідження мокротиння, яке

здійснювали на третій та п'ятий день від початку етіотопного лікування ВАП у всіх групах хворих. Етіологічна структура пневмоній в групі спостереження та групах порівняння наведена на рис. 5.1; 5.2.



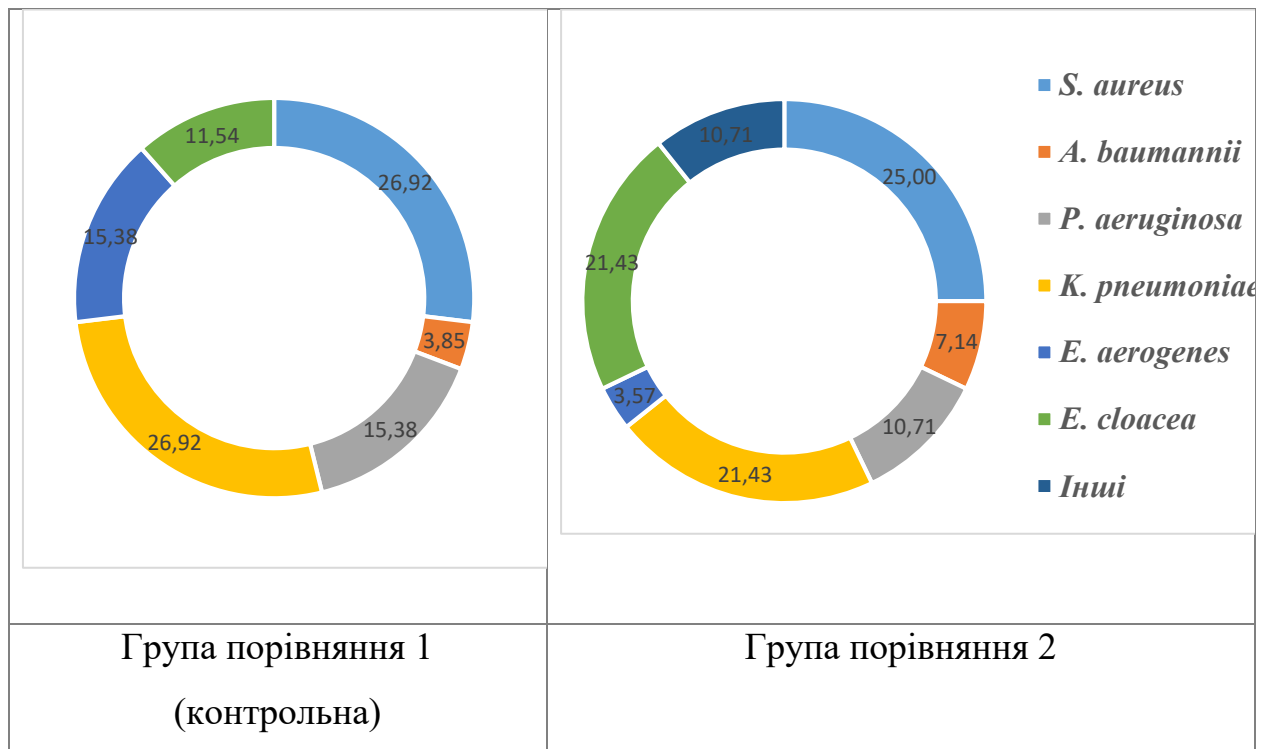
**Рис. 5.1.** Етіологічна структура ВАП в групі спостереження

Із мокротиння 23 хворих групи спостереження було ізольовано 28 клінічних штамів бактерій, в тому числі по 7 штамів *K. pneumoniae* та *E. cloacea*, що сумарно становило 50% виділених штамів, 5 штамів *P. aeruginosa* та 4 штами *A. baumannii* (32,1% виділених культур), 2 штами *S. aureus*, також були виділені *P. mirabilis*, *E. coli* *C. infantum*. У п'яти пацієнтів за результатами бактеріологічного дослідження діагностували мікст-інфекцію, у 20 пацієнтів збудники пневмонії виділялись в монокультурі (86,9%). Загалом, грам-негативні ентеробактерії та неферментуючі палички спричиняли інфекцію у 21 пацієнта групи спостереження (92,9%).

У переважної кількості пацієнтів груп порівняння (86-87%) встановлено що виникнення ВАП була пов'язана з одним збудником. За результатами бактеріологічної діагностики в кожній з груп тільки у трьох пацієнтів було діагностовано мікст-інфекцію. В кожній з груп порівняння було виділено по 26 штамів – збудників пневмонії, пов'язаної з тривалою ШВЛ.

В групах порівняння етіологічна структура ВАП мала певні особливості:

частка виділених *S. aureus* значно відрізнялась від групи спостереження. Так, від пацієнтів першої та другої груп порівняння виділили по 7 штамів *S. aureus*, що становило в етіологічній структурі 26,9 % ізольованих мікроорганізмів в кожній із груп. Клебсієли пневмонії спричиняли інфекцію у семи пацієнтів першої групи (26,9 % виділених штамів) та шести пацієнтів другої групи порівняння (23,1 % виділених збудників) та становили, таким чином, разом з *S. aureus* провідну роль в етіології пневмоній у пацієнтів обох груп .



**Рис. 5.2.** Етіологічна структура ВАП в групах порівняння.

Значну роль у виникненні ВАП в обох групах відігравали представники роду *Enterobacter*. Встановлено, що їх частка серед виділених штамів дорівнювала сумарно 26,9 % в першій групі, однак в другій групі серед збудників ВАП були ідентифіковані тільки клінічні штами *E. cloacea*, які також становили 26,9 % виділених ізолятів. За отриманими результатами, в першій групі та другій групах порівняння пневмонія була спричинена грамнегативними неферментуючими паличками у чотирьох та п'яти пацієнтів, відповідно, які сумарно в структурі виділених ізолятів становили 19,23 %. Загалом, грамнегативні мікроорганізми (ентеробактерії та неферментуючі

палички) зумовили ВАП у 17 (73,9 %) та 18 (78,3 %) пацієнтів першої та другої групи порівняння, відповідно, а їх частка серед збудників пневмоній становила 69-73 %.

За результатами мікробіологічного контролю ефективності запропонованих схем антибактеріального лікування в групі спостереження та групах порівняння встановлені певні відмінності в динаміці. Згідно отриманих результатів, в процесі бактеріологічного контролю швидкість елімінації збудників ВАП з дихальних шляхів пацієнтів груп спостереження та порівняння мала вірогідні відмінності на п'ятий день спостереження. Так, частка позитивних культур мокротиння, зібраного з ендотрахеальної трубки, зменшувалась до 21,4% у групі спостереження, в той час як колонізація дихальних шляхів зберігалась у 24 пацієнтів групи порівняння 1 та у 20 пацієнтів групи 2 (92,3% та 76,9%, відповідно), що підтверджували результати бактеріологічного дослідження. Кількість штамів, виділених з біологічного матеріалу на третій день від початку лікування, зменшувалась до 23 штамів в групі спостереження та до 24 штамів групі порівняння 2, однак залишалась на вихідному рівні в першій групі порівняння з використанням лише системної антимікробної тактики.

При використанні схеми антибактеріальної терапії, яка включала інгаляційне введення амікацину, кількість виділених штамів на п'ятий день лікування становила 6, тобто відбувалась елімінація 78,6% збудників ВАП в групі спостереження, в той час як застосування тільки стандартної схеми лікування (група порівняння 1) призводила до зменшення кількості виділених штамів до 24, тобто частка елімінованих з дихальних шляхів збудників становила 7,7% від вихідної кількості (табл 5.1).

Впровадження в комплексну терапію додаткових антисептичних заходів у вигляді обробки дихального контуру декасаном сприяло зменшенню кількості виділених штамів до 20, отже в другій групі порівняння кількість чинників респіраторної інфекції зменшувалась на 23,1%.

**Мікробіологічне дослідження ефективності елімінації  
мікроорганізмів з дихальних шляхів в залежності від схем лікування  
ВАП**

Показники мікробіологічного контролю	Початок захворювання	3-й день лікування	5-й день лікування
Група спостереження			
Частка позитивних культур мокротиння (%)	100	100	21,4*
Кількість виділених штамів (n)	28	23	6
Група порівняння 1			
Частка позитивних культур мокротиння (%)	100	100	92,3
Кількість виділених штамів (n)	26	26	24
Група порівняння 2			
Частка позитивних культур мокротиння (%)	100	100	76,9
Кількість виділених штамів (n)	26	24	20

*Примітка.* \* - статистично достовірна різниця в порівнянні з відповідним показником груп порівняння 1 та 2 ( $p \leq 0,05$ ).

Видовий склад збудників ВАП в різних групах зазнавав певних змін в процесі лікування. В групі спостереження результати мікробіологічного дослідження на третю добу продемонстрували зменшення кількості *E. cloacea* до 4 штамів та повну елімінацію *E. coli*, яка спричиняла мікст-інфекцію з *P. aeruginosa*. На п'яту добу спостереження із мокротиння пацієнтів були виділені по 2 штами *P. aeruginosa* та *K. pneumoniae*, а також по одному штаму *A. baumannii* та *S. infantum*, інші чинники ВАП у хворих цієї групи (*P. mirabilis*, *S. aureus*) не виділяли з мокротиння.

В першій групі порівняння видова структура виділених з дихальних

шляхів ізолятів набувала відмінностей тільки на п'яту добу: відбувалась елімінація по одному клінічному штаму видів *P. aeruginosa*, *E. aerogenes* та *S. aureus*. В другій групі порівняння зменшення кількості виділених штамів відбувалось на третю добу за рахунок ерадикації *P. mirabilis*, який викликав мікст-інфекцію із *K. pneumoniae*. Аналіз видової структури виділених збудників на п'ятий день спостереження в обох групах порівняння виявив певні відмінності щодо швидкості елімінації *S. aureus*: в першій групі порівняння кількість виділених стафілококів зменшилась на один штам, в той час як в другій групі порівняння – на п'ять штамів від початкових семи позитивних культур щодо збудників цього виду в кожній з груп.

Отримані відмінності можна пояснити позитивним впливом запроваджених заходів асептики на вагому елімінацію *S. aureus* з дихального контуру та зменшення таким чином циркуляції збудника у системі “дихальний контур - пацієнт”, що сприяє більш швидкому очищенню респіраторної системи. Однак, на нашу думку, динаміка якісних змін результатів мікробіологічного дослідження в першу чергу відзеркалює особливості штамової чутливості виділених мікроорганізмів до застосованих антибактеріальних препаратів, і відповідно, швидкість їх елімінації з респіраторної системи пацієнта.

Кількість мікроорганізмів в ділянці розвитку інфекційного ускладнення слід вважати не тільки діагностичним критерієм, але й вагомим та достовірним мікробіологічним показником ефективності лікування. В результаті визначення мікробного навантаження у дихальній системі пацієнтів з ВАП в процесі лікування встановлено середній показник ступеню мікробної колонізації дихальних шляхів в усіх групах пацієнтів, який достовірно свідчив про розвиток інфекційного ускладнення респіраторної системи та дозволив мікробіологічно підтвердити діагноз вентилятор-асоційованої пневмонії (табл. 5.2).

**Мікробне навантаження респіраторної системи пацієнтів в процесі лікування ВАП**

Група	Кількість мікроорганізмів (КУО/мл, виражене в lg)		
	$X_{cp} \pm S_{cp}$		
	День захворювання		
	I	III	V
Група спостереження	5,37±0,29	3,72±0,18 <sup>1,2</sup>	2,67±0,33 <sup>1</sup>
Група порівняння 1	5,52±0,28	5,26±0,28*	4,59±0,41*
Група порівняння 2	6,27±0,32	5,03±0,30*	3,70±0,24

*Примітка.* <sup>1,2,\*</sup> - статистично достовірна відмінність у порівнянні з відповідним показником групи порівняння 1(<sup>1</sup>), групи порівняння 2 (<sup>2</sup>), групи спостереження (\*) з вірогідністю  $p \leq 0,05$ .

В групі спостереження середня кількість мікроорганізмів в 1 мл мокротиння, виражена в lg, становила 5,37±0,29. Відповідні показники в групах порівняння дорівнювали 5,52±0,28 та 6,28±0,32 в групі 1 та групі 2, відповідно. Певні відмінності у мікробному навантаженні в різних групах на момент діагностування ВАП зумовлені особливостями видової структури збудників пневмонії у хворих кожної групи. Нами було встановлено, що бактерії видів *S. aureus*, *K. pneumoniae* та *A. baumannii* виділялись з мокротиння в кількості більше 10<sup>6</sup> КУО/мл (6 lg), а їх сумарна частка в етіологічній структурі пневмонії, яку діагностували у пацієнтів груп порівняння, становила 57,7% в порівнянні з 46,4% в групі спостереження. На третій день спостереження показник мікробної колонізації респіраторної системи істотно зменшувався в групі пацієнтів, лікування яких включало інгаляційне застосування амікацину, та досягав рівня 3,72±0,18, що було



достовірно менше за відповідні показники в обох групах порівняння.

На третю добу мікробне навантаження в групі порівняння 1 майже не змінилось та становило  $5,26 \pm 0,28$  КУО/мл в десяткових логарифмах, а в групі порівняння 2 цей показник істотно зменшувався відповідно до вихідного значення та дорівнював  $5,03 \pm 0,30$ . Отже, за отриманими нами результатами спостерігали значне зниження колонізації дихальних шляхів в групі спостереження та групі порівняння 2: мікробне навантаження зменшувалось в цих групах на 1,65 та 1,2 lg, відповідно. На п'ятий день спостереження рівень мікробної колонізації дихальних шляхів істотно зменшувався у групі пацієнтів, які отримували топічне лікування амікацином додатково до стандартної антибактеріальної терапії. Виражене в lg мікробне навантаження дорівнювало  $2,67 \pm 0,33$ , в той час як відповідні показники в групах порівняння становили  $4,59 \pm 0,41$  (група 1) та  $3,70 \pm 0,24$  (група 2).

Слід зазначити, що отриманий показник мікробного навантаження в групі спостереження знаходиться нижче діагностичного рівня, тобто свідчить про успішну елімінацію збудників ВАП з дихальних шляхів хворих вже на п'ятий день застосування запропонованої схеми антибактеріальної терапії. Показник мікробної колонізації дихальних шляхів хворих групи порівняння 2 ( $3,70 \pm 0,24$ ) дещо вищий, ніж в групі спостереження, однак менший за пороговий критерій 4 lg, що також свідчить про позитивну прогностичну динаміку та доводить ефективність додатково впровадженої антимікробної обробки дихального контуру декасаном у комплексі заходів, направлених на боротьбу з госпітальними мікроорганізмами.

Незважаючи на те, що ступінь колонізації дихальних шляхів у хворих, які отримували стандартну системну антимікробну терапію (група порівняння 1) протягом п'яти діб, зменшувався на порядок, однак він залишався на достатньому високому рівні ( $4,59 \pm 0,41$ ) для підтримки інфекційного запалення. Отже, отримані результати переконливо свідчать про істотні переваги інгаляційного застосування амікацину в комплексній етіотропній терапії ВАП, що призводить до швидкої ерадикації збудників інфекції та має

позитивне прогностичне значення.

Слід зазначити, що впровадження додаткових заходів щодо попередження мікробної контамінації та знищення адгезованих мікроорганізмів на обладнанні для інвазивної респіраторної підтримки має вагомий позитивний вплив на зменшення мікробного навантаження в зоні розвитку інфекційного ускладнення, що можна пояснити виключенням додаткового екзогенного “поповнення” популяції мікроорганізмів в системі “дихальний контур - респіраторна система пацієнта”.

На підставі отриманих результатів мікробіологічного контролю ефективності антибактеріальної терапії можна зробити висновок про достовірну перевагу запропонованої схеми лікування ВАП у новонароджених, яка включає інгаляційне застосування антибіотика амікацину. Доведено, що при топічному застосуванні амікацину в доповнення до стандартної етіотропної терапії протягом п'яти діб відбувалась ерадикація 78,6% збудників ВАП, а ступінь колонізації дихальних шляхів у пацієнтів з позитивними культурами мокротиння зменшувався до таких значень кількості мікроорганізмів ( $2,67 \pm 0,33$  КУО/мл, виражене в lg), які унеможлилювали підтримку інфекційного запалення.

За нашими результатами обробка дихального контуру декасаном в групі порівняння 2 призводила до більш вираженого зменшення мікробної колонізації дихальної системи хворих на ВАП, однак показник повної ерадикації майже не змінювався у порівнянні з відповідними даними, що були отримані для групи порівняння 1, в якій антисептична обробка респіраторного обладнання не проводилась.

Аналіз отриманих результатів також дозволяє стверджувати, що для формування прогнозу та визначення ефективності етіотропної терапії мікробіологічний контроль має бути комплексним, багаторазовим і враховувати не тільки ідентифікацію виділених збудників, визначення їх чутливості до антибіотиків, а також мікробне навантаження в локусі виникнення інфекції.

Враховуючи що група порівняння 2 була включена у дослідження для оцінки методу профілактики ВАП, і за результатами мікробіологічного дослідження – показник повної ерадикації майже не змінювався у порівнянні з відповідними даними, що були отримані для групи порівняння 1, в якій антисептична обробка респіраторного обладнання не проводилась, порівняння клініко-лабораторних показників представлено для контрольної групи і групи порівняння 1.

## **5.2 Характеристика змін респіраторних показників новонароджених з ВАП в залежності від антимікробної тактики**

Дослідження функції легень у новонароджених, які знаходились на ШВЛ, показало, що в групі із застосуванням інгаляційного введення антибіотиків суттєвих змін динамічного комплайнсу не було зареєстровано, а в групі із застосуванням системної антибактеріальної терапії (група порівняння 1) у відповідний термін визначали достовірно зменшення динамічного комплайнсу в 1,7 разів (на 42 %) ( $p < 0,05$ ). Нормалізація показників динамічного комплайнсу в групі відбувалась тільки на п'яту добу. У пацієнтів групи порівняння визначали зростання резистентності легень в 1,5 рази (на 32 %) ( $p < 0,05$ ) на третю добу, а на п'яту добу встановлено збільшення її значення на 18 %/, в той час як в основній групі з інгаляційним введенням амікацину визначили незначне підвищення резистентності на 15 % на третю добу та на 10 % на п'яту добу (табл. 5.3).

В групі порівняння для досягнення достатньої сатурації киснем на третю добу спостереження було достовірно виявлено необхідність підвищення значень позитивного тиску наприкінці видиху (PEEP) на 10 % в порівнянні з вихідними даними ( $p < 0,05$ ); на п'яту добу спостерігали повернення показників до значень, які реєстрували до початку лікування ВАП. Натомість, проведене лікування в групі спостереження дозволило досягти ефективної сатурації киснем при підвищенні PEEP всього на 3 % на третю добу та зменшенні на 1,5 % на п'яту добу.

**Зміни респіраторних показників новонароджених з ВАП на різних етапах дослідження в залежності від антимікробної тактики**

<b>Показник</b>	<b>Початок ВАП</b>	<b>Третя доба</b>	<b>П'ята доба</b>
<b>Група із застосуванням системної антибактеріальної терапії (порівняння), n = 23</b>			
<b>C dyn</b> (ml/cm H <sub>2</sub> O)	1,77 ± 0,24	1,04 ± 0,34*	1,73 ± 0,28*
<b>PIP</b> (cm H <sub>2</sub> O)	15,6 ± 1,77	16,26 ± 1,35*	17,04 ± 1,52
<b>PEEP</b> (cm H <sub>2</sub> O)	5,39 ± 0,72	6,04 ± 0,76*	5,39 ± 0,58*
<b>Fi O<sub>2</sub></b> (%)	40,43 ± 14,29	44,34 ± 12,36	30,43 ± 8,24
<b>Резистентність</b> <b>Raw</b> смH <sub>2</sub> O/Л/сек	1,37± 0,18	2,01± 0,31	1,66± 0,52
<b>Група хворих з використанням інгаляційного введення антибіотиків, n = 23</b>			
<b>C dyn</b> (ml/cm H <sub>2</sub> O)	1,89 ± 0,23	1,78 ± 0,26*	1,90 ± 0,25*
<b>PIP</b> (cm H <sub>2</sub> O)	15,86 ± 1,74	16,04 ± 1,94*	15,95 ± 1,82
<b>PEEP</b> (cm H <sub>2</sub> O)	5,21 ± 0,51	5,39 ± 0,72*	5,13 ± 0,45*
<b>Fi O<sub>2</sub></b> (%)	37,39 ± 9,63	35,21 ± 8,45	25,21 ± 5,10
<b>Резистентність</b> <b>Raw</b> смH <sub>2</sub> O/Л/сек	1,39± 0,17	1,63± 0,35	1,48± 0,25

*Примітка.* \* p<0,05 при порівнянні відповідних показників пацієнтів обох груп.

Встановлено, що середнє значення тиску на вдиху (PIP) зростало до п'ятої доби. В групі із застосуванням системної антибактеріальної терапії на третю добу PIP збільшилось на 4 %, а на п'яту - на 8 % від початку лікування.

А в групі з інгаляційним застосуванням антибіотика суттєвих змін РІР не реєстрували.

Вміст кисню під час вентиляції зріс на 9 % на третю добу і зменшився тільки на п'яту добу в групі порівняння 1. В основній групі, навпаки, відсоток кисню зменшився на 6 % на третю добу, а на п'яту – на 33% від початку лікування.

### **5.3. Характеристика загальноклінічних показників стану новонароджених з ВАП в процесі лікування**

Аускультативно над легенями новонароджених вислуховували послаблене дихання, а також дрібнопухирчасті, крепітуючі хрипи у 100 % дітей досліджуваних груп на момент діагностики ВАП під час тривалої ШВЛ. Водночас, при аускультативній оцінці серцевої діяльності визначали тахікардію та глухість тонів серця.

В процесі лікування пацієнтів групи порівняння аналіз показників гемодинаміки показав, що частота серцевих скорочень збільшилась на 2% на 3 день і повернулась до попереднього значення тільки на п'яту добу, а середній артеріальний тиск знизився на 11% та 6 % на третій та п'ятий день лікування, відповідно. А в групі хворих з використанням інгаляційного введення антибіотиків частота серцевих скорочень зменшилась на 3 % і 9 % на третю добу та п'яту добу від початку лікування, відповідно. Середній артеріальний тиск пацієнтів цієї групи практично не змінювався на 3 добу, а на п'яту збільшився на 2 %. Насичення крові киснем – сатурація практично не змінилась на 3 добу і збільшилась на 1% на п'яту в групі із застосуванням системної антибактеріальної терапії (група порівняння). Натомість в групі з застосуванням інгаляційного введення антибіотиків рівень насичення крові киснем на 3 добу зменшився на 1%, проте збільшився на 1% на п'яту добу. Статистична обробка результатів показала достовірні відмінності середніх загальноклінічних показників стану новонароджених в групах порівняння та спостереження ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.4).

**Характеристика змін гемодинамічних показників на різних етапах дослідження**

<b>Показник</b>	<b>Початок ВАП</b>	<b>Третя доба</b>	<b>Пята доба</b>
Група із застосуванням системної антибактеріальної терапії (порівняння), n=23			
<b>ЧСС(ударів/хв.)</b>	141,04 ± 10,84*	144,13 ± 8,69*	137,13 ± 6,39*
<b>АТсер(мм.рт.ст)</b>	46 ± 5,35*	40,86 ± 3,07*	43,13 ± 3,19
<b>Sp O<sub>2</sub> (%)</b>	93,47 ± 2,01*	93,47 ± 1,62*	94,52 ± 1,75*
Група хворих з використанням інгаляційного введення антибіотиків, n=23			
<b>ЧСС(ударів/хв.)</b>	139,65 ± 12,41*	135,04 ± 8,03*	127,13 ± 4,65*
<b>АТсер(мм.рт.ст)</b>	45,69 ± 5,53*	45,21 ± 4,54*	46,43 ± 4,91
<b>Sp O<sub>2</sub> (%)</b>	94,17 ± 2,12*	93,30 ± 1,55*	95,21 ± 1,50*

*Примітка.* \* p<0,05 при порівнянні відповідних показників в групах.

**5.4. Тривалість лікування новонароджених з ВАП в залежності від антимікробної тактики**

В результаті порівняння даних спостереження нами було встановлено, що середні показники тривалості ШВЛ в групі порівняння 1 складала  $9,34 \pm 4,01$  діб, а в групі із використанням інгаляційного введення амікацину  $7,91 \pm 2,23$  діб, що на 15 % менше, ніж в групі порівняння з вірогідністю  $p < 0,05$ . . Встановлено, що тривалість знаходження пацієнтів у ВАІТН на 5 діб були меншими в групі із використанням інгаляційного введення антибіотиків, ніж в групі порівняння (табл. 5.5).

**Характеристика обсягу інвазивних процедур та тривалості надання допомоги пацієнтам з ВАП у ВАІТН (M±SD)**

Показники	Група із застосуванням системної антибактеріальної терапії (порівняння), n = 23	Група із використанням інгаляційного введення антибіотиків (спостереження), n = 23
Тривалість ШВЛ (доби)	9,34 ± 4,01	7,91 ± 2,23*
Час інтубації трахеї (секунди)	11,08 ± 1,27	10,17 ± 1,23*
Реінтубації (кількість)	6,65 ± 2,79	4,56 ± 1,64*
Тривалість знаходження в ВАІТН (доби)	16,95 ± 8,63	11,47 ± 4,31*

*Примітка.* \* - статистично значуща відмінність відповідного показника відносно групи порівняння (p<0,05).

**5.5. Дослідження динаміки зміни лабораторних показників у новонароджених з ВАП в залежності від антимікробної тактики лікування**

Усім дітям при знаходженні до відділення неонатального центру та в подальшому в динаміці проводили рутинні лабораторні дослідження (табл. 5. 6).

Проаналізувавши показники лабораторного дослідження крові виявлено, що у групі із застосуванням системної антибактеріальної терапії встановлено зменшення кількості лейкоцитів крові на 5 % на третій день і на 23 % на п'яту добу (p>0,05). Показники рівня лактату у новонароджених вірогідно зменшилися на 20 % на третій день і на 39 % на п'яту добу (p<0,05).

Встановлено зменшення рівня СРБ на 15 % на третю і на 23 % на п'яту доби від початку лише системного введення антибіотиків ( $p < 0,05$ ). В групі хворих з використанням додаткового інгаляційного введення антибіотика реєстрували зниження лейкоцитозу на 26 % на третій день, на 48 % на п'ятий день ( $p < 0,01$ ). У пацієнтів основної досліджуваної групи рівень лактату знизився на 28 % на третю добу, на 63 % на п'яту добу ( $p < 0,01$ ). Показники СРБ вірогідно зменшилися на 28 % на третю і на 63 % на п'яту добу ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 5.6

**Характеристика показників крові новонароджених з ВАП на різних етапах дослідження в залежності від антимикробної тактики**

Показник	Початок лікування ВАП	Третя доба лікування	П'ята доба лікування
Група із застосуванням системної антибактеріальної терапії (порівняння), n = 23			
Лейкоцити $10^9$	20,04 ± 4,80	19,02 ± 3,57	14,87 ± 1,03
СРБ	15,13 ± 1,05	12,91 ± 0,94	11,65 ± 1,19
Лактат	11,91 ± 1,34	9,52 ± 1,12	7,30 ± 1,06
Група хворих з використанням інгаляційного введення антибіотиків, n = 23			
Лейкоцити $10^9$	20,01 ± 2,25	14,76 ± 1,17*	10,38 ± 1,21 *
СРБ	15,26 ± 1,21	10,95 ± 1,63*	5,60 ± 1,07
Лактат	11,86 ± 1,76	7,04 ± 2,14*	3,30 ± 1,10*

*Примітка.* \* - статистично достовірна різниця значень відповідного показника в групі із системним застосуванням антибактеріальної терапії ( $p < 0,05$ ).



## 5.6. Характеристика клітинних мембран лейкоцитів новонароджених з ВАП в залежності від антимікробної тактики лікування

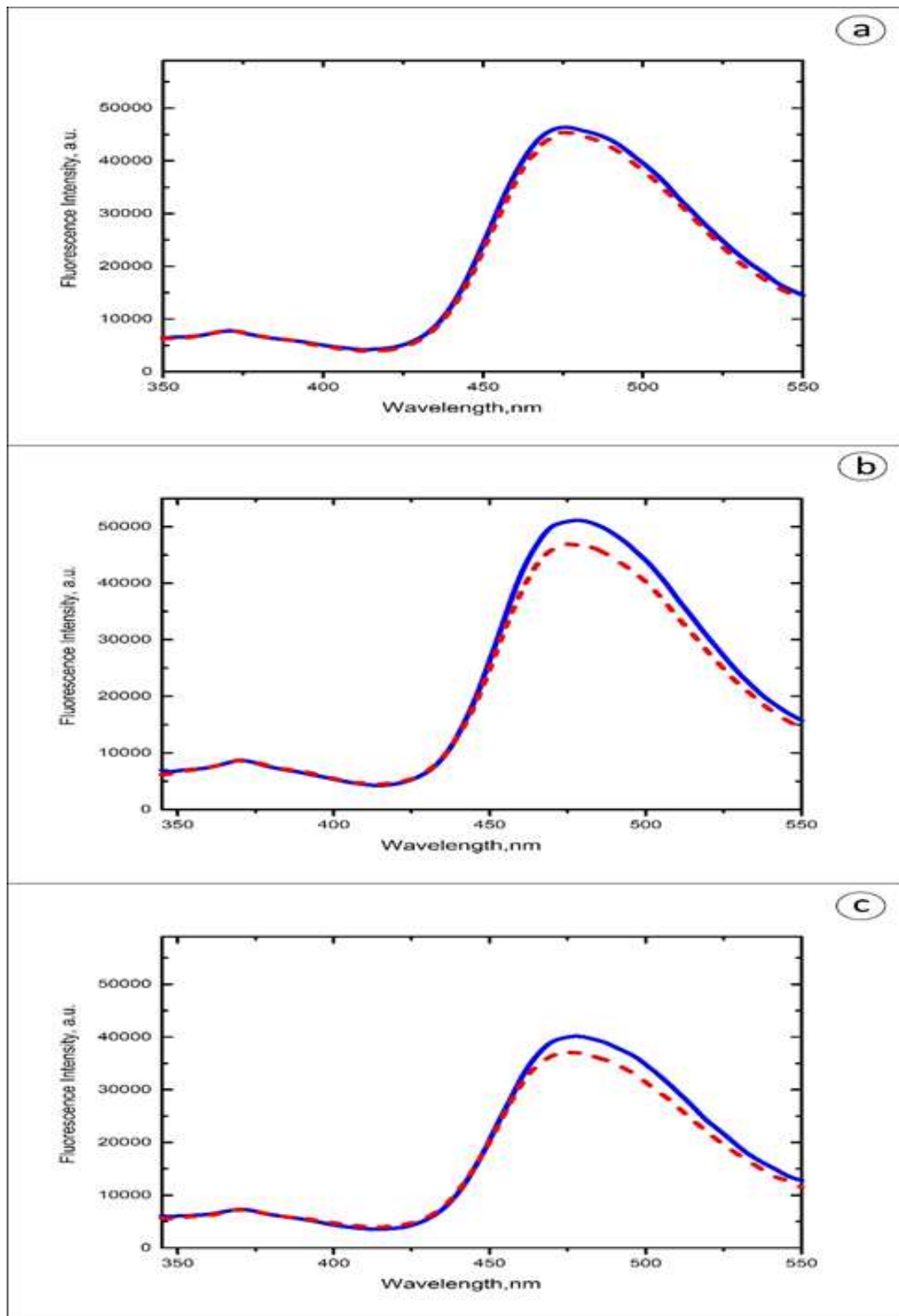
Результати флуоресцентних вимірювань спектрів зонда O1O, зв'язаного з лейкоцитами пацієнтів, представлені на рисунку 5.3. Для кращого порівняння представлені спектри були нормовані на інтенсивність початкової форми зонда. Зразки готували з крові, зібраної безпосередньо перед початком лікування (панель а), через 48 год (панель b) і 96 год (панель c).

У двосмугових спектрах флуоресценції зонда низькоінтенсивна короткохвильова смуга флуоресценції (макс.  $\sim 370$  нм) є смугою нормальної форми зонда, тоді як високоінтенсивна довгохвильова смуга (макс.  $\sim 477$  нм) належить до флуоресценції фототаутомерної форми (рис. 5.3).

Залежні від часу зміни спектрів флуоресценції зонда були виявлені лише у випадку антибіотикотерапії, що включала інгаляційне введення амікацину. Зміни в спектрах відображалися статистично достовірним зниженням співвідношень інтенсивності флуоресценції  $I_{T^*} / I_{N^*}$  через 96 год (табл. 5.7).

Крім того, додаткове інгаляційне введення амікацину до комплексної програми антимікробного лікування новонароджених з ВАП, супроводжувалось інтенсивнішим зменшенням коефіцієнта інтенсивності флуоресценції у порівнянні з лише системним внутрішньовенним антимікробним лікуванням через 48 год і 96 год лікування (табл. 5.7).

Проведені дослідження генерації АФК в лейкоцитах в залежності від різної тактики антимікробної терапії новонароджених з ВАП засвідчили найвищі показники утворення АФК у циркулюючих лейкоцитах, отриманих від хворих на ВАП, на початку лікування.



**Рис. 5.3.** Репрезентативні спектри флуоресценції зонда O1O у суспензіях лейкоцитів новонароджених з ВАП: (а) традиційна системна антибіотикотерапія (блакитна суцільна лінія), (б) системне застосування антибіотиків в поєднанні з інгаляційним введенням амікацину (червона пунктирна лінія).

Таблиця 5.7

**Характеристика флуоресценції зонда О1О в суспензіях лейкоцитів і ступінь генерації активних форм кисню в циркулюючих лейкоцитах новонароджених з ВАП під час лікування**

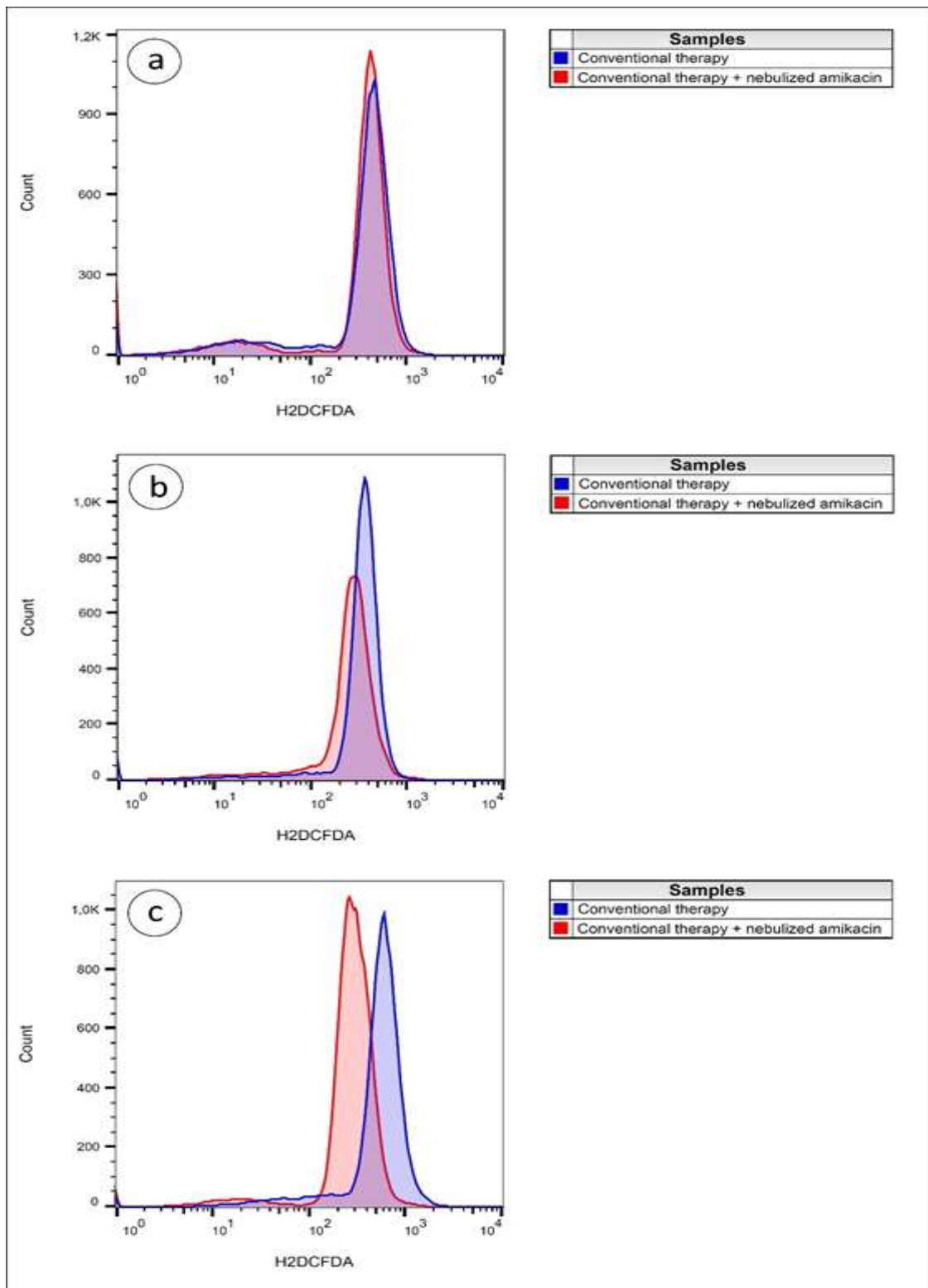
Індекс	Відношення інтенсивності флуоресценції ( $I_{T^*}/I_{N^*}$ ) зонда О1О			Середня інтенсивність флуоресценції дихлорфлуоресцеїну, од		
	0 год	48 год	96 год	0 год	48 год	96 год
Група порівняння (n=10)	5,98 [5,72; 6.25]	5,83 [5,56; 6.01], $p_2 > 0,05$	5,47 [5,31; 5.59], $p_2 > 0,05$	8382 [7449; 10944]	6858 [4656; 7988], $p_2 > 0,05$	3 456 [2518; 3 865], $p_2 < 0,0001$
Основна група (n=10)	5,79 [5,61; 6.03], $p_1 > 0,05$	5,31 [5,08; 5.69], $p_1 = 0,0191$ ; $p_2 > 0,05$	4,96 [4,64; 5.14], $p_1 = 0,0022$ ; $p_2 < 0,0001$	8359 [7716; 10978], $p_1 > 0,05$	4218 [3932; 4 695], $p_1 = 0,0003$ ; $p_2 < 0,0001$	2303 [2089; 2 9 01], $p_1 = 0,0113$ ; $p_2 < 0,0001$

*Примітка.*  $p_1$  вказує на різницю між групами пацієнтів, які отримували різні схеми антибіотикотерапії, а  $p_2$  показує різницю між групами пацієнтів, які отримували однакове лікування через 0 год, 48 год і 96 год тривалості лікування.

Через 48 год терапії виявлено статистично значуще зниження показників середньої інтенсивності флуоресценції дихлорофлуоресцеїну у пацієнтів з інгаляційним застосуванням амікацину в порівнянні з початком терапії. Через 96 год в обох досліджуваних групах пацієнтів встановлено статистично значуще зниження показників середньої інтенсивності флуоресценції дихлорофлуоресцеїну, що свідчило про зниження продукції АФК при застосуванні як системної антибіотикотерапії, так і відповідної терапії в поєднанні з інгаляційним введенням амікацину, в порівнянні з підвищеним вихідним рівнем показників оксидативного стресу у лейкоцитах. Після 48 та 96 год лікування було встановлено переваги антимікробної тактики із застосуванням інгаляційного введення амікацину у новонароджених з ВАП, що супроводжувалось менш вираженими проявами оксидативного стресу у циркулюючих лейкоцитах порівняно із лише системною антибактеріальною терапією (рис. 5.4).

Згідно одержаних в результаті дослідження числових даних комбінованого фарбування аннексином V/7-AAD встановлено, що життєздатність циркулюючих лейкоцитів була достовірно вищою через 96 год лікування у порівнянні з вихідними значеннями за обох схем антимікробної тактики лікування (табл. 5.8; рис. 5.5).

При застосуванні у новонароджених антимікробної тактики з додатковим інгаляційним введенням амікацину, кількість життєздатних анексин V-негативних, 7-AAD-негативних клітин була статистично значно вищою вже через 48 год ( $p=0,005$ ) Крім того, схема лікування з додатковим інгаляційним введенням амікацину збільшила життєздатність клітин більш помітно порівняно зі стандартною антимікробною тактикою. Пацієнти з ВАП, які додатково через небулайзер отримували амікацин, мали значно меншу кількість V-негативних лейкоцитів раннього апоптозу, 7-AAD-негативних лейкоцитів порівняно з початковими значеннями ( $p < 0,0001$ ).

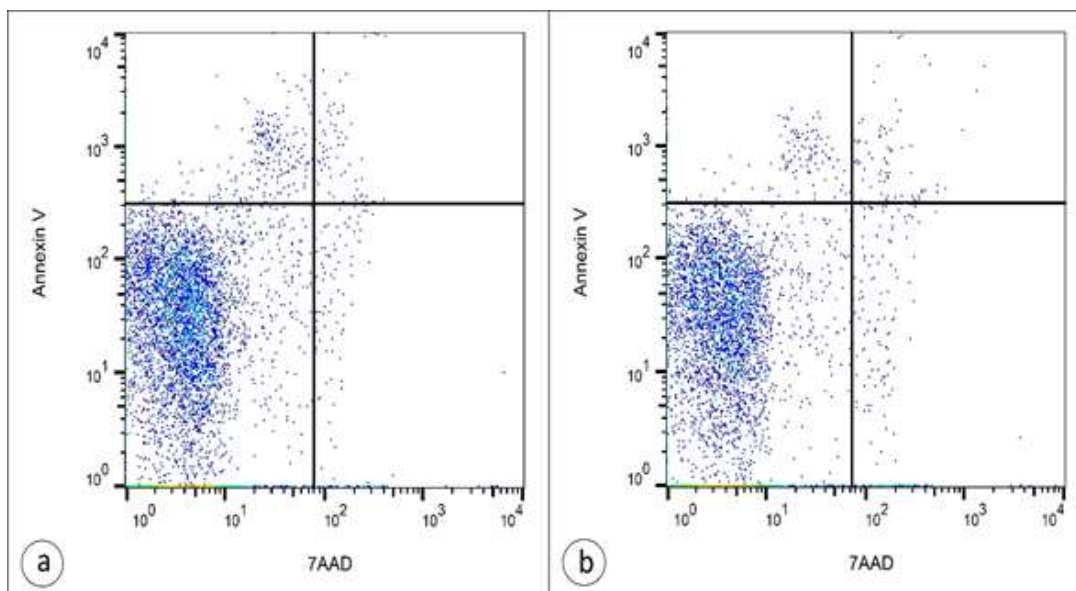


**Рис. 5.4.** Показові гістограми флуоресценції дихлорфлюоресцеїну у життєздатних лейкоцитах, отримані від пацієнтів із пневмонією, пов'язаною з вентиляцією легенів, які отримували звичайні системні антибіотики та системні антибактеріальні засоби в поєднанні з додатковим інгаляційним амікацином. Зразки готували з крові, зібраної безпосередньо перед початком лікування (панель а), через 48 год (панель b) і 96 год (панель с).

**Аналіз життєздатності/апоптозу/некрозу циркулюючих лейкоцитів,  
отриманих від новонароджених з ВАП в залежності від антимікробної  
тактики лікування**

Індекс	Анексин- негативні, 7-AAD- негативні клітини, %	Анексин- позитивні, 7-AAD- негативні клітини, %	Анексин- позитивні, 7-AAD- позитивні клітини, %	Анексин- негативні, 7-AAD- позитивні клітини, %
Група порівняння, 0 год (n=10)	77.1 [71,0; 83,1]	9.1 [6,9; 12.6]	5.3 [1,3; 8,00]	5.7 [2,7; 16.2]
Основна група, 0 год (n=10)	79.3 [72,3; 83,5], $p_1 > 0,05$	8.8 [6,0; 12.7], $p_1 > 0,05$	5.8 [3,0; 8.6], $p_1 > 0,05$	5.4 [4,5; 8.6], $p_1 > 0,05$
Група порівняння, 48 год (n=10)	83.8 [81,0; 85,5], $p_2 > 0,05$	10.4 [9,6; 12,0], $p_2 > 0,05$	2.0 [0,9; 3.5], $p_2 > 0,05$	2.9 [1,9; 5.5], $p_2 > 0,05$
Основна група, 48 год (n=10)	88,8 [85,7; 90,2], $p_1 = 0,0050$ ; $p_2 < 0,0001$	5.2 [3,7; 7.3], $p_1 = 0,0010$ ; $p_2 > 0,05$	2.1 [1,7; 2.6], $p_1 > 0,05$ ; $p_2 > 0,05$	4.8 [3.2; 5.1], $p_1 > 0,05$ ; $p_2 > 0,05$
Група порівняння, 96 год (n=10)	87.6 [85,5; 91.1], $p_2 < 0,0001$	5.3 [3,9; 7.8], $p_2 > 0,05$	2.5 [1,4; 3.6], $p_2 > 0,05$	2.7 [1,8; 5.3], $p_2 > 0,05$
Основна група, 96 год (n=10)	91.3 [89,7; 92.3], $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,0001$	3.8 [2,5; 4.8], $p_1 > 0,05$ ; $p_2 < 0,0001$	2.0 [1,5; 3.8], $p_1 > 0,05$ ; $p_2 > 0,05$	1.9 [1,4; 2.8], $p_1 > 0,05$ ; $p_2 < 0,0001$

*Примітка.*  $p_1$  вказує на різницю між групами новонароджених, які отримували різні схеми антимікробної терапії, а  $p_2$  показує різницю між групами новонароджених, які отримували однакове лікування через 0 год, 48 год і 96 год тривалості лікування.



**Рис. 5.5.** Репрезентативні точкові графіки анексину V / 7-аміноактиноміцину D клітин, що експресують CD45, отримані з крові пацієнтів із пневмонією, пов'язаною з вентиляцією легенів, після 48 годин із звичайними системними антибіотиками (панель а) і системними антибактеріальними засобами + додатковий інгаляційний амікацин (панель б).

Порівняння ефективності схем терапії показало, що додаткове інгаляційне введення амікацину супроводжувалось достовірним зменшенням кількості ранніх апоптичних лейкоцитів у порівнянні зі стандартною антимікробною тактикою через 48 год ( $p = 0,001$ ). Обидва режими не вплинули на відсоток пізніх апоптотичних/некротичних анексин V-позитивних, 7-AAD-позитивних лейкоцитів впродовж усієї тривалості лікування. Проте, кількість нежиттєздатних некротичних анексин V-негативних, 7-AAD-позитивних лейкоцитів була значно нижчою при застосуванні інгаляційного амікацину, ніж на початку лікування, як наведено у табл. 5.8. До того ж, цей параметр не залежав від антимікробної тактики лікування.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Новонароджені які перебувають у ВАІТН в 70 % випадків потребують ШВЛ і саме тому мають значний ризик розвитку бронхітів, ВАП і інших респіраторних інфекційних ускладнень, пов'язаних з тривалою ШВЛ. Ускладнення, які виникають протягом 48 год після початку ШВЛ, а саме ВАП, представляють значну небезпеку для здоров'я та життя пацієнта. Таким чином, у всьому світі постійно розробляють нові та удосконалені напрямки лікування інфекційних ускладнень органів дихання у новонароджених пацієнтів. Сучасні дослідження в першу чергу спрямовані профілакувати, пришвидшити діагностику нозологій, зменшити кількість діагностичних помилок, підвищити ефективність лікування та покращити прогнози лікування [2, 3, 5, 10, 12, 13]. Дисертаційна робота присвячена вирішенню саме науково-практичної задачі, зокрема підвищення ефективності тактики застосування антибактеріальних засобів щодо етіологічно значущих умовно-патогенних збудників інфекційних ускладнень органів дихання при ШВЛ у новонароджених, шляхом мікробіологічного, лабораторно-клінічного обґрунтування їх локального застосування безпосередньо в ділянці інфекційно-запального процесу.

За даними останніх досліджень виникнення ВАП супроводжується легеневим дисбіозом, який характеризується зрушенням у бік домінування умовно-патогенних мікроорганізмів (переважно *Proteobacteria*), а також появою кишково-асоційованих бактерій, переважно представників родини *Enterobacteriaceae* [30-33]. Нами встановлено, що грамнегативні умовно-патогенні паличкоподібні бактерії склали 83,4 % від усіх мікробних ізолятів, отриманих від новонароджених з респіраторними ускладненнями за результатами ретроспективного дослідження, та 80 % виділених мікроорганізмів за результатами власне проведеного проспективного дослідження. Одержані нами дані дозволили підтвердити якісний склад мікробіоти вогнищ респіраторних ускладнень у новонароджених на ШВЛ і



встановити переважання *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, та *S. aureus*, що корелює з останніми науковими публікаціями у світі [47 – 49].

За даними звіту, , опублікованого спільно Європейським центром з профілактики та контролю захворювань (ECDC) і Регіональним офісом ВООЗ в Європі, який включає дані про виділення MDR мікробних ізолятів в Європі станом на 2022 р., було визнано, що полірезистентність до антимікробних засобів є широко поширеною в Європі, хоча результати характеризувались мінливістю залежно від виду бактерій, групи антимікробних засобів та географічного регіону. Як правило, спостерігали градієнт зростання з півночі на південь і з заходу на схід, з більш високими відсотками MDR в південній і східній частинах Європи. Загалом, в ЄС/ЄЕЗ відсоток MDR для комбінацій бактеріальних видів – груп антимікробних засобів, що перебувають під наглядом, залишається високим, при цьому стійкість *E. coli* та *K. pneumoniae* до карбапенемів, резистентність *E. faecium* до ванкомицину демонструє значне зростання протягом 2016-2020 рр.. Викликає занепокоєння високий відсоток стійкості до цефалоспоринів третього покоління і карбапенемів в *K. pneumoniae* і високий відсоток стійких до карбапенем видів *Acinetobacter* і *P. aeruginosa* в ряді країн Європейського регіону [129].

Аналіз результатів чутливості до антибактеріальних засобів клінічних штамів *A. baumannii* дозволив встановити у 10 % пацієнтів наступні фенотипові резистотипи даного збудника, які характеризувались резистентністю до усіх антибіотиків, окрім аміноглікозидів, меропенему, офлоксацину та цефоперазону сульбактаму (абс. 4; 50,0 %), були резистентними до усіх антибіотиків, окрім амікацину склали (абс. 3; 37,5 %). Одержані дані корелюють з відомими результатами наукових досліджень [46, 49].

Аналіз результатів чутливості до антибактеріальних засобів клінічних штамів *P. aeruginosa* дозволив виявити наступні резистотипи даного збудника, який було виділено у 13,35 % пацієнтів. Так, серед клінічних штамів

*P. aeruginosa* було встановлено два основних фенотипових резистотипи, зокрема резистентних до усіх антибіотиків, окрім амікацину та цефоперазону сульбактаму (абс. 4; 36,4%) та резистентних до усіх антибіотиків, окрім амікацину, тобраміцину та цефоперазону/сульбактаму (абс. 3; 27,3%). Зібрані дані співвідносилися з існуючими результатами наукових досліджень та метааналізів [22-29].

Результати чутливості до антибактеріальних засобів клінічних штамів *K. pneumoniae* показали, що у 25 % пацієнтів з ВАП, інфекційне ускладнення було спричинено даним видом бактерій, для яких притаманним був один основний фенотиповий резистотип, що характеризував клебсієл як резистентних до усіх антибіотиків (абс. 12; 60,0 %). Одержані результати корелюють з відомими даними наукових досліджень, що також демонструють ризик виявлення високо резистентних клебсієл, які колонізують дихальні шляхи новонароджених, особливо в умовах тривалої штучної вентиляції легень [18, 23, 115].

За результатами дослідження представники роду *Enterobacter*, виявили в 26,5 % від загальної кількості пацієнтів, проявляли загалом нижчий рівень розвитку антибіотикорезистентності, порівняно з іншими досліджуваними мікроорганізмами. На основі результатів чутливості *Enterobacter* spp. до антибіотиків було встановлено три основних фенотипових резистотипи: чутливі до усіх антибіотиків, крім незахищених  $\beta$ -лактамів (абс. 4; 19,0%), резистентні до усіх антибіотиків, окрім амікацину (абс. 3; 14,3%) і резистентні до усіх антибіотиків (абс. 3; 14,3%). Зібрані дані співвідносяться з існуючими результатами наукових досліджень, які засвідчують тенденцію до зростання антибіотикостійкості серед ентеробактерій [130, 131].

Грампозитивні збудники ВАП були виділені у 20 % пацієнтів з ВАП і були представлені *S. aureus*. В результаті аналізу чутливості *S. aureus* до антибіотиків було встановлено два основних фенотипових резистотипи: стійкі до усіх антибіотиків, окрім аміноглікозидів, тетрациклінів та ванкоміцину (абс. 5; 31,3%); резистентні до усіх антибіотиків, окрім пеніцилінів та

аміноглікозидів (абс. 3; 18,8%). Наші результати корелюють з результатами ряду досліджень в світі, якими також відзначається зростання захворюваності на ВАП за участю мультирезистентних патогенів даного виду бактерій, що суттєво впливає на характер формування ефективної антимікробної “політики” [132].

Проведений аналіз дозволив визначити, що мікроорганізми, які спричиняють ВАП у пацієнтів ВАІТН ВОДКЛ третинного рівня зберігали найвищу чутливість до аміноглікозидів, а саме амікацину, серед широкого спектру антибактеріальних засобів, з урахуванням проведеного аналізу результатів дослідження було продовжено дослідження ефективності інгаляційного введення амікацину в комплексній програмі антибактеріальної терапії, пов’язаній з інфекційними ускладненнями дихальних шляхів при тривалій ШВЛ.

З огляду на високий ризик спричинення ВАП за участю антибіотикостійких збудників інфекційних ускладнень, пов’язаних з наданням медичної допомоги, і їх швидкого поширення у відділеннях інтенсивної терапії зростає необхідність альтернативних підходів щодо створення достатніх концентрацій в ділянці інфекційного-запального процесу, та створення альтернативних методів боротьби зі антибіотикостійкими клінічними ізолятами [86]. У зв’язку з цим у дослідженні було вивчено ефективність інгаляційного введення антибіотиків для ефективного подолання домінуючих збудників інфекційних ускладнень органів дихання у новонароджених.

Згідно отриманих результатів, в процесі бактеріологічного контролю швидкість елімінації збудників ВАП з дихальних шляхів пацієнтів групи спостереження суттєво знизилась на п’ятий день спостереження. При використанні схеми антибактеріальної терапії, яка включала інгаляційне введення амікацину, кількість виділених штамів на п’ятий день лікування становила 6, тобто відбувалась елімінація 78,6 % збудників ВАП у основній групі спостереження, в той час як застосування тільки стандартної

антимікробної тактики лікування лише із системним введенням антибіотиків (група порівняння 1) призводила до зменшення кількості виділених штамів до 24, тобто частка елімінованих з дихальних шляхів збудників становила 7,7 % від вихідної кількості на початку лікування. На п'ятий день спостереження рівень мікробної колонізації дихальних шляхів істотно зменшувався у групі пацієнтів, які отримували топічне лікування амікацином додатково до стандартної антибактеріальної терапії. Виражене в lg мікробне навантаження ( $2,67 \pm 0,33$ ) КУО/мл переконливо засвідчило помітне зниження мікробної колонізації в ділянці інфекційно-запального процесу новонароджених, в той час як відповідні показники в групах порівняння становили lg ( $4,59 \pm 0,41$ ) КУО/мл (група 1) та  $3,70 \pm 0,24$  КУО/мл (група 2), що відповідно в 10 та 100 раз більше мікробних клітин в одиниці трехео-бронхіального секрету. Слід зазначити, що отриманий показник мікробного навантаження в основній групі спостереження знаходиться нижче діагностичного рівня, тобто свідчить про успішну елімінацію збудників ВАП з дихальних шляхів хворих вже на п'ятий день застосування запропонованої тактики антибактеріальної терапії з додатковим інгаляційним введенням амікацину.

Отже, отримані результати переконливо свідчать про істотні переваги інгаляційного застосування амікацину в комплексній етіотропній терапії ВАП, що призводить до швидкої ерадикації збудників інфекції та має позитивне прогностичне значення ( $p \leq 0,05$ ).

Тактику лікування з аерозольним введенням антибіотиків вивчали в невеликих клінічних дослідженнях у пацієнтів з ВАП [133-135]. Результати проведених дослідниками досліджень свідчать про те, що лікування ВАП додатковим введенням антибіотиків у вигляді аерозолів може зменшити частоту появи антибіотикостійких штамів бактерій. Наприклад, у дослідженні ВАП, спричиненого *P. aeruginosa*, лікування лише розпиленням цефтазидимом та амікацином не поступалося лікуванню лише внутрішньовенними антибіотиками, а появу резистентності до антибіотиків *P. aeruginosa* спостерігали після внутрішньовенної терапії, але не після аерозольної

антибіотикотерапії [135].

Подібні результати були отримані в дослідженні – поєднання амікацину та фосфоміцину *in vitro* (у співвідношенні 5:2), де штами бактерій були відібрані зі всесвітньої колекції антимікробного спостереження, яка містить бібліотеку з >35 000 організмів, зібраних у 2011 році з >100 медичних центрів на 6 континентах. Знижена частота розвитку резистентності до амікацину-фосфоміцину (5:2) порівняно з такою для амікацину або фосфоміцину окремо, а також відсутність негативних взаємодій із широковживаними внутрішньовенними антибіотиками додатково підтвердила доцільність розробки інгаляційного амікацину-фосфоміцину для лікування ВАП [136].

Водночас інші автори стверджують про неефективність цих даних – у дослідженні додаткової аерозольної терапії амікацином з фосфоміцином порівняно зі стандартним лікуванням внутрішньовенними антибіотиками у пацієнтів із ВАП, спричинених грамнегативними бактеріями, був неефективним у покращенні клінічних результатів, незважаючи на зменшення бактеріального навантаження [94].

Інше дослідження мало на меті оцінити ефективність і безпеку інгаляційного амікацину як додаткової терапії ВАП, спричиненої грамнегативними MDR штамами, цей метод успішно знищив існуючі MDR мікроорганізми, не викликаючи нової резистентності до амікацину або зміни рівня креатиніну сироватки крові пацієнтів. Однак, достовірного зниження рівня летальності дослідниками виявлено не було [81].

Впровадження в комплексну терапію додаткових антисептичних заходів у вигляді обробки дихального контуру декасаном сприяло зменшенню кількості виділених штамів до 20, отже в другій групі порівняння кількість чинників респіраторної інфекції зменшувалась на 23,1 %. Показник мікробної колонізації дихальних шляхів хворих групи порівняння 2 ( $3,70 \pm 0,24$ ) дещо вищий, ніж в групі спостереження, однак менший за пороговий критерій 4 lg, що також свідчив про позитивну прогностичну динаміку та доводить

ефективність додатково впровадженої антимікробної обробки дихального контуру декасаном у комплексі заходів, спрямованих на боротьбу з госпітальними мікроорганізмами.

Слід зазначити, що впровадження додаткових заходів щодо попередження мікробної контамінації та знищення адгезованих мікроорганізмів на обладнанні для інвазивної респіраторної підтримки має вагомий позитивний вплив на зменшення мікробного навантаження в ділянці інфекційного ураження та розвитку ускладнення, що можна пояснити виключенням додаткового екзогенного “поповнення” популяцією мікроорганізмів в системі дихальний контур – респіраторна система пацієнта.

За результатами нашого дослідження обробка дихального контуру декасаном в групі порівняння 2 призводила до більш вираженого зменшення мікробної колонізації дихальної системи хворих на ВАП, однак показник повної ерадикації майже не змінювався у порівнянні з відповідними даними, що були отримані для групи порівняння 1, в якій застосовували лише тактику з системним введенням антибіотиків без додаткового антисептичного оброблення респіраторного обладнання.

За результатами мультифакторного дисперсного аналізу при дослідження сукупного впливу кожного із препаратів на всі 5 досліджуваних штамів, для узгодження кількості досліджень у вибірках і приведення їх до одного значення (найменша кількість досліджень,  $n=8$ , була проведена у випадку *A. baumannii*) нами були створені менші вибірки ( $n=8$ ) для штамів *S. aureus*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, які за основними показниками достовірно не відрізнялися ( $p>0,05$ ) від загальних вибірок.

Дослідження сукупного впливу кожного із препаратів на всі 5 досліджуваних штамів продемонструвало переваги 0,02 % розчину антисептика декаметоксину (декасан) при вивченні як МБсК ( $F(5, 10) = 6,053$ ;  $p = 0,007$ ; Wilk's  $\Lambda = 0,248$ ), так і МБцК ( $F(5, 10) = 5,99$ ;  $p = 0,008$ ; Wilk's  $\Lambda = 0,25$ ).

Таким чином, дані мультифакторного дисперсного аналізу отриманих

результатів дослідження розведень декаметоксину та полігексаніду при вивченні МБсК та МБцК для різних штамів мікроорганізмів, дослідження переваг одного із препаратів одночасно за обома досліджуваними показниками чутливості штамів мікроорганізмів (МБсК та МБцК) до даного препарату, а також дослідження сукупного впливу препаратів на всі 5 досліджуваних штамів дозволили стверджувати про переваги декаметоксину, при використанні якого в менших концентраціях, ніж полігексаніду, засвідчили достовірно кращі бактеріостатичний та бактерицидний ефекти [137].

Як свідчать результати мультифакторного дисперсного аналізу, наведені у таблиці 6.1, на 1 добу дослідження доведено відсутність будь-яких статистично достовірних відмінностей між групами, що пов'язано із відсутністю відмінностей у лікуванні пацієнтів та додатково визначено правильну рандомізацію пацієнтів.

На 3 добу дослідження статистичний аналіз як сукупності гематологічних маркерів запальної відповіді (кількість лейкоцитів, рівні СРБ та лактату), так і сукупності показників гемодинаміки (ЧСС, середній АТ, SpO<sub>2</sub>) демонстрував тенденцію до статистично достовірного зростання відмінностей між групами. На 5 добу дослідження достовірність відмінностей між групами за досліджуваними сукупностями показників зростає ще більше. На нашу думку, це пов'язано із додатковим застосуванням амікацину в основній групі пацієнтів з ВАП та, відповідним, зниженням мікробного навантаження та зменшенням системних проявів запальної відповіді.

Аналіз сукупності параметрів апаратної штучної вентиляції легень (FiO<sub>2</sub>, PIP, PEEP, Резистентність Raw, C dyn) засвідчив, що після рандомізації пацієнтів по групах динаміка була дещо іншою.

Так, на 3 добу спостерігали статистично достовірні відмінності між досліджуваними групами ( $p < 0,001$ ), які підтверджують ефективність та швидкі позитивні зміни за умов застосування запропонованої тактики антимікробної терапії, доповненої інгаляційним введенням амікацину, у

новонароджених основної групи. Відповідно, швидке покращення загального стану пацієнтів дозволило вже на цьому терміні дослідження змінити параметри вентиляції. На 5 добу дослідження статистична достовірність відмінностей між групами дещо знизилася ( $p=0,020$ ). На нашу думку, з одного боку, це пов'язано із появою результатів застосування стандартної системної антимікробної тактики терапії в групі порівняння, що дозволило скорегувати параметри вентиляції в даній групі та наблизити їх до таких у основній групі спостереження. З іншого боку, мало місце подальше покращення стану пацієнтів у яких застосовували інгаляційне введення амікацну із відповідною корекцією параметрів вентиляції, що не дозволило скоротити відмінності між групами до статистично незначущих.

Таблиця 6.1

**Вплив досліджуваних схем терапії на сукупність досліджуваних показників за результатами MANOVA**

<b>Час дослідження</b>	<b>Результати MANOVA</b>
<i>Гематологічні маркери запальної відповіді (Лейкоцити, СРБ, Лактат)</i>	
<b>1 доба</b>	F (3, 42) = 0,07; p = 0,975; Wilk's $\Lambda$ = 0,995
<b>3 доба</b>	F (3, 42) = 23,749; p < 0,001; Wilk's $\Lambda$ = 0,371
<b>5 доба</b>	F (3, 42) = 260,775; p < 0,001; Wilk's $\Lambda$ = 0,051
<i>Показники гемодинаміки (ЧСС, Середній АТ, SpO<sub>2</sub>)</i>	
<b>1 доба</b>	F (3, 42) = 0,43; p = 0,732; Wilk's $\Lambda$ = 0,97
<b>3 доба</b>	F (3, 42) = 11,845; p < 0,001; Wilk's $\Lambda$ = 0,542
<b>5 доба</b>	F (3, 42) = 13,451; p < 0,001; Wilk's $\Lambda$ = 0,51
<i>Параметри апаратної штучної вентиляції легень (FiO<sub>2</sub>, PIP, PEEP, Резистентність Raw, C дун)</i>	
<b>1 доба</b>	F (5, 40) = 1,086; p = 0,383; Wilk's $\Lambda$ = 0,88
<b>3 доба</b>	F (5, 40) = 19,567; p < 0,001; Wilk's $\Lambda$ = 0,29
<b>5 доба</b>	F (5, 40) = 3,04; p = 0,020; Wilk's $\Lambda$ = 0,725



Ефективність інгаляційного амікацину в нашому дослідженні також підтверджена за його здатності знижувати ступінь апоптозу і некрозу циркулюючих лейкоцитів. Прискорений і уповільнений апоптоз або некроз можуть сприяти порушенню регуляції запалення при пневмонії. Зокрема, мікроорганізми, які індукують апоптоз клітин-господарів, можуть сприяти зараженню інших клітин, оскільки апоптотичні клітини поглинаються макрофагами. Некроз є вираженим тригером пошкодження та загибелі клітин при запаленні, оскільки розрив мембрани при некрозі сприяє вивільненню пов'язаних з пошкодженням молекулярних структур, які діють як ліганди для рецепторів розпізнавання образів і активують вроджені імунні шляхи.

Таким чином, накопичується доказ того, що маркери апоптозу циркулюючих лейкоцитів можна використовувати для моніторингу запальних захворювань. Наші спостереження показують, що введення небулайзерного амікацину в поєднанні з системними антимікробними агентами при ВАП підвищує життєздатність лейкоцитів, зменшує апоптоз і менш значно зменшує некроз лейкоцитів у порівнянні зі звичайною терапією. І апоптоз, і некроз можуть бути індуковані надмірним зростанням АФК. Гіпергенерація АФК сприяє окислювальному стресу, який характерний для запальних захворювань, включаючи ВАП. У цьому дослідженні обидві схеми лікування ефективно зменшують окислювальний стрес у циркулюючих лейкоцитах залежно від часу. Водночас, застосування амікацину шляхом інгаляційного введення безпосередньо в дихальні шляхи пацієнтів, супроводжується пришвидшенням зниження проявів окислативного стресу, що підтверджує ефективність запропонованої антимікробної тактики у новонароджених з ВАП.

Відомо, що окислювальний стрес у клітинах сприяє змінам клітинної мембрани, включаючи збільшення мікрів'язкості та зменшення плинності, завдяки переважному окисленню поліненасичених жирних кислот АФК та вільними радикалами. Співвідношення  $I T^* / I N^*$  флуоресцентного зонда O1O в лейкоцитах на початку лікування вище, ніж зазвичай спостерігається в інтактних лейкоцитах. Зазначене зниження співвідношень  $I T^* / I N^*$  свідчить

про підвищення рівня гідратації мембрани у зоні розташування зонда, а отже, вказує на зниження ліпідного порядку мембрани, досить полярна ділянка ліпідної мембрани, тобто збільшення мікров'язкості та зменшення плинності.

На відміну від традиційної терапії, введення через небулайзер амікацину зменшує зміни мембран клітин лейкоцитів у новонароджених з ВАП. Ці зміни в порядку мембранних ліпідів змінюють функції лейкоцитів, включаючи їх рухливість, хемотаксичну здатність і екстравазацію. Таким чином, наші результати щодо ефектів інгаляційного застосування амікацину свідчать, така антимікробна тактика може сприяти покращенню функціональної здатності лейкоцитів, що позитивно відображається на ефективності лікування пацієнтів із ВАП [117-120].

Отже, результати мікробіологічних, лабораторних, клінічних досліджень обґрунтовують ефективність інгаляційного застосування амікацину у комплексному лікуванні новонароджених з інфекційними ускладненнями органів дихання та відкривають нові перспективи на шляху їх профілактики.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення, мікробіологічне, клінічне та практичне обґрунтування вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності лікування новонароджених з інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаними із наданням медичної допомоги, а саме при тривалій ШВЛ, шляхом мікробіологічного, лабораторного, клінічного вивчення ефективності топічного інгаляційного застосування антибактеріальних засобів.

1. Згідно даних мікробіологічних досліджень в сучасних умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених встановлено переважання грамнегативних умовно-патогенних бактерій в якості збудників інфекційних ускладнень, пов'язаних з інвазивною респіраторною підтримкою, які виділяють у 80,0 % новонароджених з вентилятор-асоційованою пневмонією (*K. pneumoniae* (25,0 %), *E. cloacea* (20,0 %), *P.aeruginosa* (13,8 %), *A.baumannii* (10,0 %)), що у 4 рази частіше, у порівнянні визначеними грампозитивними збудниками *S. aureus* (20,0 %).
2. Умовно-патогенні мікроорганізми, які колонізують дихальні шляхи новонароджених, проявляють різноманітну чутливість до антибіотиків, зокрема клінічні ізоляти *K. pneumoniae* проявляють ознаки резистентності до піперациліну/тазобактаму (80,0 %), до ципрофлоксацину і триметоприм/сульфаметоксазолу (90,0 %), і досліджуваних цефалоспоринів (до 95,0 %). Найвищий рівень стійкості серед клінічних штамів бактерій роду *Enterobacter* зафіксовано до цефтазидиму (90,5 %). Натомість частка чутливих ізолятів до цефоперазон/сульбактаму і піперацилін/тазобактаму сягає 76,2 %. Встановлений рівень стійких клінічних штамів *S. aureus* до бензилпеніциліну та цефокситиму досяг 75,0 %, що свідчить про їх високу потенційну резистентність до усіх пеніцилінів, та показав

абсолютну резистентність до фторхінолонів (асб. 16; 100,0 %). Клінічні штами *P. aeruginosa*, які колонізують дихальні шляхи новонароджених з ВАП володіють резистентністю до піперациліну/тазобактаму, іміпенему, меропонему та цефтазидиму (100,0 %), подібно до ізолятів неферментуючих грамнегативних бактерій *A. baumannii*, виділених з трехеобронхіального секрету даної категорії пацієнтів, які проявляють резистентність до піперациліну/тазобактаму, азтреонаму у 100,0 % випадків, що становить потенційні труднощі реалізації емпіричної терапії даними антибіотичними препаратами. Оптимальною ефективністю володіє амікацин за рахунок встановленої чутливості до нього у ізолятів всіх досліджуваних видів умовно-патогенних мікроорганізмів, які колонізували дихальні шляхи новонароджених з ВАП, а саме: *S. aureus* (100 %), *A. baumannii* (87,5 %), *Enterobacter* spp. (71,4 %), *P. aeruginosa* (63,6 %), *K. pneumoniae* (30,0 %).

3. Отримані результати дослідження біологічної активності антисептиків декаметоксину та полігексаніду шляхом визначення МБсК та МБцК для різних штамів мікроорганізмів певного виду, а також дослідження сукупного впливу препаратів на клінічні штами всіх п'яти умовно-патогенних мікроорганізмів, асоційованих з ВАП новонароджених, дозволяють стверджувати про достовірно кращі бактеріостатичний та бактерицидний ефекти декаметоксину на *S. aureus* ( $p \leq 0,001$ ), *A. baumannii* ( $p \leq 0,05$ ), *K. pneumoniae* ( $p \leq 0,05$ ), ніж полігексаніду та їх тотожну протимікробну дію на *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. ( $p > 0,05$ ).
4. За умов застосування антимікробної тактики з топічним інгаляційним застосуванням антибіотика амікацину показники бактеріологічного контролю характеризується ефективною елімінацією 78,6 % збудників ВАП у новонароджених при тривалій ШВЛ вже на п'яту добу, в порівнянні з традиційною тактикою системного введення антибіотиків, де частка елімінованих з дихальних шляхів збудників не перевищувала

7,7 % від їх вихідної кількості через такий же проміжок часу. Ефективна елімінація мікроорганізмів у вогнищі інфекційного процесу супроводжується істотним зменшенням рівня мікробної колонізації дихальних шляхів при додатковому інгаляційному введенні антибіотика амікацину в новонароджених з ВАП ( $\lg (2,67 \pm 0,33)$  КУО/мл), в той час як відповідні показники мікробного навантаження на п'яту добу залишаються в межах  $\lg (4,59 \pm 0,41)$  КУО/мл в групі з лише системною антибіотикотерапією. Проведення обробки дихального контуру декасаном сприяє зменшенню кількості чинників респіраторної інфекції на 23,1 % та дозволяє знизити показники мікробної колонізації дихальних шляхів хворих з ВАП нижче порогового критерію  $4 \lg$  (до  $\lg (3,70 \pm 0,24)$  КУО/мл), що свідчить про позитивну прогностичну динаміку та доводить ефективність впровадження додаткової дезінфекції дихального контуру декасаном у комплексі заходів, направлених на боротьбу з госпітальними мікроорганізмами при тривалій ШВЛ.

5. Застосування антимікробної тактики з інгаляційним введенням амікацину при тривалій ШВЛ супроводжується вірогідною відсутністю суттєвих змін динамічного комплайнсу ( $p < 0,05$ ), значень тиску на вдосі ( $15,95 \pm 1,82$  смН<sub>2</sub>О), позитивного тиску на прикінці видиху ( $5,13 \pm 0,45$  смН<sub>2</sub>О), зменшення потреби в кисні на п'яту добу від початку лікування (на 33 %); стабільністю показників сатурації та гемодинаміки (зменшення частоти серцевих скорочень на третю добу – на 3 %, на п'яту добу – на 9 %; позитивним збільшенням середнього артеріального тиску на 2 % на п'яту добу), позитивною динамікою лабораторних гематологічних показників (зниження кількості лейкоцитів на 48% на п'яту добу ( $p < 0,05$ ), зниження рівня лактату та СРБ крові на 28 і 63 % на третю і п'яту доби, відповідно ( $p < 0,05$ )), а також достовірним зменшенням середньої тривалості ШВЛ до  $7,91 \pm 2,23$  діб, що на 15 % менше, ніж при застосуванні лише системної антибіотикотерапії

новнароджених з ВАП ( $p < 0,05$ ).

6. Комплексна лікувальна тактика новонароджених з ВАП, доповнена аерозольним застосуванням амікацину у поєднанні із системною протимікробною терапією, водночас із покращенням мікробіологічних, клінічних та лабораторних показників у новонароджених з ВАП супроводжується достовірним раннім зниженням рівня утворення активних форм кисню в лейкоцитах (через 48 год) та ступеня апоптозу, некрозу і зменшення опосередкованих змін клітинної мембрани циркулюючих лейкоцитів (через 48 год), що загалом сприяє пришвидшенню зниження проявів оксидативного стресу, який характерний для запальних інфекційно-захворювань, включаючи ВАП, та збільшенню життєздатності циркулюючих лейкоцитів у порівнянні зі стандартною антимікробною тактикою.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Комплексне обстеження новонароджених із інфекційними ускладненнями органів дихання, пов'язаними з проведенням тривалої штучної вентиляції легень, зокрема вентилятор-асоційованої пневмонії, має передбачати обов'язкове виконання якісного та кількісного мікробіологічного дослідження біоматеріалу, одержаного безпосередньо з вогнища інфекційного запалення дихальних шляхів (мокротиння, трахео-бронхіальний аспірат, промивні води бронхів при бронхоскопії, дистальні відділи ендотрахеальних трубок, тощо) для виявлення домінуючих етіологічно значущих мікроорганізмів, причетних до діагностованого інфекційного ускладнення у хворих, які отримують тривалу респіраторну підтримку в умовах відділення інтенсивної терапії новонароджених.
2. З урахуванням підвищеного ризику інфікування антибіотикорезистентними умовно-патогенними збудниками інфекційних ускладнень, пов'язаних з наданням медичної допомоги, які мають тенденцію до широкого розповсюдження в сьогоденні реаліях, обґрунтованим для оптимізації стратегії раціональних підходів щодо лікування новонароджених з вентилятор-асоційованими інфекційними ускладненнями є мікробіологічний моніторинг чутливості клінічних ізолятів мікроорганізмів до антибіотиків, антисептиків та дезінфектантів з постійним аналізом цих показників в динаміці в межах конкретного лікувального закладу задля ефективного інфекційного контролю.
3. Згідно одержаних результатів всебічного мікробіологічного, лабораторного, клінічного дослідження топічного інгаляційного застосування аміноглікозидного антибіотика амікацину аргументовано його високу ефективність щодо провідних умовно-патогенних збудників (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *Enterobacter* spp., *S. aureus*), які циркулюють в умовах відділення інтенсивної терапії

новонароджених лікувального закладу третинного рівня, що дозволяє рекомендувати застосування лікарського засобу амікацину у розчині (250 мг/мл) (промислова назва “ АМІКАЦИНУ СУЛЬФАТ”); реєстраційне посвідчення № UA/19469/01/01 затверджене наказом МОЗ України від 09/06/2022 р. № 2022 шляхом цілеспрямованого інгаляційного введення за допомогою небулайзера впродовж 15 хв кожні 8 год (до 10 діб) в комплексній програмі лікування новонароджених із інфекційними ускладненнями органів дихання, пов’язаних з наданням медичної допомоги.



**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Меньшикова, А., & Добрянський, Д. (2023). Чинники ризику тривалої штучної вентиляції легень у немовлят з дуже малою масою тіла при народженні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 13(2(48)), 40–45. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIII.2.48.2023.6>
2. van Kaam, A. H., De Luca, D., Hentschel, R., Hutten, J., Sindelar, R., Thome, U., & Zimmermann, L. J. I. (2021). Modes and strategies for providing conventional mechanical ventilation in neonates. *Pediatric research*, 90(5), 957–962. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0704-1>
3. Norman, M., Jonsson, B., Wallström, L., & Sindelar, R. (2022). Respiratory support of infants born at 22-24 weeks of gestational age. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 27(2), 101328. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2022.101328>
4. Mehrzai, P., Höfeler, T., Ebenebe, C. U., Moll-Khosrawi, P., Demirakça, S., Vettorazzi, E., Bergers, M., Lange, M., Dreger, S., Maruhn, H., Singer, D., & Deindl, P. (2023). Pilot study of an interprofessional pediatric mechanical ventilation educational initiative in two intensive care units. *BMC medical education*, 23(1), 610. <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04599-1>
5. Geslain, G., Guellec, I., Guedj, R., Guilbert, J., Jean, S., Valentin, C., Demoulin, M., Soreze, Y., Carbajal, R., Leger, P. L., & Rambaud, J. (2018). Incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit: a first French study. *Minerva anesthesiologica*, 84(7), 829–835. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12296-6>
6. Suljevic, I., Asotic, D., Surkovic, I., Turan, M., & Spahovic, H. (2020). Frequency of Ventilator Associated Pneumonias in Patients in the Intensive Care Unit. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 74(4), 285–288. <https://doi.org/10.5455/medarh.2020.74.285-288>
7. Osman, S., Al Talhi, Y. M., AlDabbagh, M., Baksh, M., Osman, M., & Azzam, M. (2020). The incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) in a tertiary-care center: Comparison between pre- and post-VAP prevention bundle. *Journal*

- of infection and public health, 13(4), 552–557.  
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.09.015>
8. Mohamed, H. T., Farhan Alenezi, W. A., Sr, Alanzi, M. A. A., Saleh Alsuqub, F. I., Salem Alhazmi, S. A., & Mohammed Alhazmi, O. M. (2023). Prevalence of Ventilator-Associated Pneumonia in Children Admitted to Pediatric Intensive Care Units in the Middle East: A Systematic Review. *Cureus*, 15(12), e51230.  
<https://doi.org/10.7759/cureus.51230>
  9. Kallet R. H. (2019). Ventilator Bundles in Transition: From Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia to Prevention of Ventilator-Associated Events. *Respiratory care*, 64(8), 994–1006. <https://doi.org/10.4187/respcare.06966>
  10. Rangelova, V., Kevorkyan, A., Raycheva, R., & Krasteva, M. (2024). Ventilator-Associated Pneumonia in the Neonatal Intensive Care Unit-Incidence and Strategies for Prevention. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 14(3), 240.  
<https://doi.org/10.3390/diagnostics14030240>
  11. Pinilla-González, A., Solaz-García, Á., Parra-Llorca, A., Lara-Cantón, I., Gimeno, A., Izquierdo, I., Vento, M., & Cernada, M. (2021). Preventive bundle approach decreases the incidence of ventilator-associated pneumonia in newborn infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 41(6), 1467–1473. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01086-7>
  12. Goerens, A., Lehnick, D., Büttcher, M., Daetwyler, K., Fontana, M., Genet, P., Lurà, M., Morgillo, D., Pilgrim, S., Schwendener-Scholl, K., Regamey, N., Neuhaus, T. J., & Stocker, M. (2018). Neonatal Ventilator Associated Pneumonia: A Quality Improvement Initiative Focusing on Antimicrobial Stewardship. *Frontiers in pediatrics*, 6, 262.  
<https://doi.org/10.3389/fped.2018.00262>
  13. Dang, J., He, L., & Li, C. (2023). Risk factors for neonatal VAP: A retrospective cohort study. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 248(23), 2473–2480. <https://doi.org/10.1177/15353702231220673>
  14. Talebi Bezmin Abadi, A., Rizvanov, A.A., Haertlé, T. et al. World Health Organization Report: Current Crisis of Antibiotic Resistance. *BioNanoSci.* 9,

778–788 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12668-019-00658-4>

15. Sharma, V. K., Johnson, N., Cizmas, L., McDonald, T. J., & Kim, H. (2016). A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. *Chemosphere*, 150, 702–714.

<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.12.084>

16. Abushaheen, M. A., Muzaheed, Fatani, A. J., Alosaimi, M., Mansy, W., George, M., Acharya, S., Rathod, S., Divakar, D. D., Jhugroo, C., Vellappally, S., Khan, A. A., Shaik, J., & Jhugroo, P. (2020). Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-month : DM*, 66(6), 100971.

<https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100971>

17. Behnke, M., Aghdassi, S. J., Hansen, S., Diaz, L. A. P., Gastmeier, P., & Piening, B. (2017). The Prevalence of Nosocomial Infection and Antibiotic Use in German Hospitals. *Deutsches Arzteblatt international*, 114(50), 851–857.

<https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0851>

18. Karki, D., Dhungel, B., Bhandari, S. et al. Antibiotic resistance and detection of plasmid mediated colistin resistance mcr-1 gene among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples. *Gut Pathog* 13, 45 (2021). DOI: [10.1186/s13099-021-00441-5](https://doi.org/10.1186/s13099-021-00441-5)

19. Galindo-Méndez, M., Navarrete-Salazar, H., Pacheco-Vásquez, R., Quintas-de la Paz, D., Baltazar-Jiménez, I., Santiago-Luna, J. D., & Guadarrama-Monroy, L. (2023). Detection of Plasmid-Mediated Resistance against Colistin in Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Bacilli Isolated from a Tertiary Hospital. *Microorganisms*, 11(8), 1996. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081996>

20. Prestinaci, F., Pezzotti, P., & Pantosti, A. (2015). Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathogens and global health*, 109(7), 309–318. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000030>

21. Hamad, M., Al-Marzooq, F., Srinivasulu, V., Sulaiman, A., Menon, V., Ramadan, W. S., El-Awady, R., & Al-Tel, T. H. (2024). Antimicrobial activity of nature-inspired molecules against multidrug-resistant bacteria. *Frontiers in microbiology*, 14, 1336856. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1336856>

22. Paterson, D. L., Isler, B., & Stewart, A. (2020). New treatment options for multiresistant gram negatives. *Current opinion in infectious diseases*, 33(2), 214–223. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000627>
23. Kim, D., Kim, S., Kwon, Y., Kim, Y., Park, H., Kwak, K., Lee, H., Lee, J. H., Jang, K. M., Kim, D., Lee, S. H., & Kang, L. W. (2023). Structural Insights for  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *Biomolecules & therapeutics*, 31(2), 141–147. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2023.008>
24. Lister, P. D., Wolter, D. J., & Hanson, N. D. (2009). Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clinical microbiology reviews*, 22(4), 582–610. <https://doi.org/10.1128/CMR.00040-09>
25. Courtois, N., Caspar, Y., & Maurin, M. (2018). Phenotypic and genetic resistance traits of *Pseudomonas aeruginosa* strains infecting cystic fibrosis patients: A French cohort study. *International journal of antimicrobial agents*, 52(3), 358–364. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.05.008>
26. Horcajada, J. P., Montero, M., Oliver, A., Sorlí, L., Luque, S., Gómez-Zorrilla, S., Benito, N., & Grau, S. (2019). Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clinical microbiology reviews*, 32(4), e00031-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-19>
27. Gómez-Junyent, J., Benavent, E., Sierra, Y., El Haj, C., Soldevila, L., Torrejón, B., Rigo-Bonnin, R., Tubau, F., Ariza, J., & Murillo, O. (2019). Efficacy of ceftolozane/tazobactam, alone and in combination with colistin, against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro biofilm pharmacodynamic model. *International journal of antimicrobial agents*, 53(5), 612–619. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.01.010>
28. Potron, A., Poirel, L., & Nordmann, P. (2015). Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *International journal of antimicrobial agents*, 45(6), 568–585. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.03.001>

29. Kothari, A., Kherdekar, R., Mago, V., Uniyal, M., Mamgain, G., Kalia, R. B., Kumar, S., Jain, N., Pandey, A., & Omar, B. J. (2023). Age of Antibiotic Resistance in MDR/XDR Clinical Pathogen of *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 16(9), 1230. <https://doi.org/10.3390/ph16091230>
30. Segal, L. N., Alekseyenko, A. V., Clemente, J. C., Kulkarni, R., Wu, B., Gao, Z., Chen, H., Berger, K. I., Goldring, R. M., Rom, W. N., Blaser, M. J., & Weiden, M. D. (2013). Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome*, 1(1), 19. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-19>
31. Li, R., Li, J., & Zhou, X. (2024). Lung microbiome: new insights into the pathogenesis of respiratory diseases. *Signal transduction and targeted therapy*, 9(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01722-y>
32. Bassis, C. M., Erb-Downward, J. R., Dickson, R. P., Freeman, C. M., Schmidt, T. M., Young, V. B., Beck, J. M., Curtis, J. L., & Huffnagle, G. B. (2015). Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*, 6(2), e00037. <https://doi.org/10.1128/mBio.00037-15>
33. Quispe-Medina, K., Pacheco-Aranibar, J., Mamani-Ruelas, A., Gamez-Bernabé, C., Zapana-Begazo, R., Paz-Aliaga, I., Villanueva Salas, J., & Bernabé-Ortiz, J. C. (2023). Characterization of Pulmonary Bacteriobiota in Critically Ill Patients in Southern Peru through Next-Generation Sequencing Technology. *Current issues in molecular biology*, 45(12), 10041–10055. <https://doi.org/10.3390/cimb45120627>
34. Cabrera-Rubio, R., Garcia-Núñez, M., Setó, L., Antó, J. M., Moya, A., Monsó, E., & Mira, A. (2012). Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of clinical microbiology*, 50(11), 3562–3568. <https://doi.org/10.1128/JCM.00767-12>
35. Zhou, P., Zou, Z., Wu, W., Zhang, H., Wang, S., Tu, X., Huang, W., Chen, C., Zhu, S., Weng, Q., & Zheng, S. (2023). The gut-lung axis in critical illness:

microbiome composition as a predictor of mortality at day 28 in mechanically ventilated patients. *BMC microbiology*, 23(1), 399. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-03078-3>

36. Fromentin, M., Ricard, J.D. & Roux, D. Respiratory microbiome in mechanically ventilated patients: a narrative review. *Intensive Care Med* 47, 292–306 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06338-2>

37. Fenn, D., Abdel-Aziz, M. I., van Oort, P. M. P., Brinkman, P., Ahmed, W. M., Felton, T., Artigas, A., Póvoa, P., Martin-Loeches, I., Schultz, M. J., Dark, P., Fowler, S. J., Bos, L. D. J., & BreathDx Consortium (2022). Composition and diversity analysis of the lung microbiome in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Critical care (London, England)*, 26(1), 203. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04068-z>

38. Dickson, R. P., Erb-Downward, J. R., Freeman, C. M., McCloskey, L., Beck, J. M., Huffnagle, G. B., & Curtis, J. L. (2015). Spatial Variation in the Healthy Human Lung Microbiome and the Adapted Island Model of Lung Biogeography. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(6), 821–830. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201501-029OC>

39. Cuthbertson, L., Löber, U., Ish-Horowicz, J. S., McBrien, C. N., Churchward, C., Parker, J. C., Olanipekun, M. T., Burke, C., McGowan, A., Davies, G. A., Lewis, K. E., Hopkin, J. M., Chung, K. F., O'Carroll, O., Faul, J., Creaser-Thomas, J., Andrews, M., Ghosal, R., Piatek, S., Willis-Owen, S. A. G., ... Cookson, W. O. C. (2024). Genomic attributes of airway commensal bacteria and mucosa. *Communications biology*, 7(1), 171. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-05840-3>

40. Dickson, R. P., Schultz, M. J., van der Poll, T., Schouten, L. R., Falkowski, N. R., Luth, J. E., Sjoding, M. W., Brown, C. A., Chanderraj, R., Huffnagle, G. B., Bos, L. D. J., & Biomarker Analysis in Septic ICU Patients (BASIC) Consortium (2020). Lung Microbiota Predict Clinical Outcomes in Critically Ill Patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 201(5), 555–563. <https://doi.org/10.1164/rccm.201907-1487OC>

41. Martin-Loeches, I., Dickson, R., Torres, A., Hanberger, H., Lipman, J.,

Antonelli, M., de Pascale, G., Bozza, F., Vincent, J. L., Murthy, S., Bauer, M., Marshall, J., Cilloniz, C., & Bos, L. D. (2020). The importance of airway and lung microbiome in the critically ill. *Critical care (London, England)*, 24(1), 537. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03219-4>

42. Zakharkina, T., Martin-Loeches, I., Matamoros, S., Pova, P., Torres, A., Kastelijn, J. B., Hofstra, J. J., de Wever, B., de Jong, M., Schultz, M. J., Sterk, P. J., Artigas, A., & Bos, L. D. J. (2017). The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia. *Thorax*, 72(9), 803–810. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209158>

43. Orioux, A., Enaud, R., Imbert, S., Boyer, P., Begot, E., Camino, A., Boyer, A., Berger, P., Gruson, D., Delhaes, L., & Prevel, R. (2023). The gut microbiota composition is linked to subsequent occurrence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Microbiology spectrum*, 11(5), e0064123. Advance online publication. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00641-23>

44. Emonet, S., Lazarevic, V., Leemann Refondini, C., Gaïa, N., Leo, S., Girard, M., Nocquet Boyer, V., Wozniak, H., Després, L., Renzi, G., Mostaguir, K., Dupuis Lozeron, E., Schrenzel, J., & Pugin, J. (2019). Identification of respiratory microbiota markers in ventilator-associated pneumonia. *Intensive care medicine*, 45(8), 1082–1092. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05660-8>

45. Kabak, E., Hudcova, J., Magyarics, Z., Stulik, L., Goggin, M., Szijártó, V., Nagy, E., & Stevens, C. (2019). The utility of endotracheal aspirate bacteriology in identifying mechanically ventilated patients at risk for ventilator associated pneumonia: a single-center prospective observational study. *BMC infectious diseases*, 19(1), 756. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4367-7>

46. Kanafani ZA, El Zakhem A, Zahreddine N et al. Ten-year surveillance study of ventilator-associated pneumonia at a tertiary care center in Lebanon. *J Infect Public Health*. 2019 Jul-Aug;12(4):492-495. DOI: [10.1016/j.jiph.2019.01.057](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.01.057)

47. Mumtaz, H., Saqib, M., Khan, W., Ismail, S. M., Sohail, H., Muneeb, M., & Sheikh, S. S. (2023). Ventilator associated pneumonia in intensive care unit

patients: a systematic review. *Annals of Medicine & Surgery* 85(6):p 2932-2939  
<https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000836>

48. Kharel S, Bist A, Mishra SK. Ventilator-associated pneumonia among ICU patients in WHO Southeast Asian region: A systematic review. *PLoS One*. 2021 Mar 9;16(3):e0247832. doi: [10.1371/journal.pone.0247832](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247832)

49. Adukauskiene, D., Ciginskiene, A., Adukauskaite, A., Koulienti, D., & Rello, J. (2022). Clinical Features and Outcomes of Monobacterial and Polybacterial Episodes of Ventilator-Associated Pneumonia Due to Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 11(7), 892.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11070892>

50. Khan, Z. H., Ceriana, P., & Donner, C. F. (2017). Ventilator associated pneumonia or ventilator induced pneumonia. *Multidisciplinary respiratory medicine*, 12, 5. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0086-3>

51. Cernada, M., Aguar, M., Brugada, M., Gutiérrez, A., López, J. L., Castell, M., & Vento, M. (2013). Ventilator-associated pneumonia in newborn infants diagnosed with an invasive bronchoalveolar lavage technique: a prospective observational study. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 14(1), 55–61. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318253ca31>

52. Russell, C.J., Shiroishi, M.S., Siantz, E. et al. The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis: a systematic review. *BMC Pulm Med* 16, 40 (2016).  
<https://doi.org/10.1186/s12890-016-0202-8>

53. Shi, Y., Huang, Y., Zhang, T. T., Cao, B., Wang, H., Zhuo, C., Ye, F., Su, X., Fan, H., Xu, J. F., Zhang, J., Lai, G. X., She, D. Y., Zhang, X. Y., He, B., He, L. X., Liu, Y. N., & Qu, J. M. (2019). Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults (2018 Edition). *Journal of thoracic disease*, 11(6), 2581–2616.  
<https://doi.org/10.21037/jtd.2019.06.09>

54. Spellberg, B., Bartlett, J., Wunderink, R., & Gilbert, D. N. (2015).



Novel approaches are needed to develop tomorrow's antibacterial therapies. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 191(2), 135–140. <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1894OE>

55. Dhingra, S., Rahman, N. A. A., Peile, E., Rahman, M., Sartelli, M., Hassali, M. A., Islam, T., Islam, S., & Haque, M. (2020). Microbial Resistance Movements: An Overview of Global Public Health Threats Posed by Antimicrobial Resistance, and How Best to Counter. *Frontiers in public health*, 8, 535668. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.535668>

56. Bassetti, M., De Waele, J. J., Eggimann, P., Garnacho-Montero, J., Kahlmeter, G., Menichetti, F., Nicolau, D. P., Paiva, J. A., Tumbarello, M., Welte, T., Wilcox, M., Zahar, J. R., & Poulakou, G. (2015). Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive care medicine*, 41(5), 776–795. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3719-z>

57. Imangour, T. A., Ghonem, L., Alassiri, D., Aljurbua, A., Al Musawa, M., Alharbi, A., Almohaizeie, A., Almuhsen, S., Alghaith, J., Damfu, N., Aljefri, D., Alfahad, W., Khormi, Y., Alanazi, M. Q., & Alsowaida, Y. S. (2023). Ceftolozane-Tazobactam Versus Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a Multicenter Cohort Study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 67(8), e0040523. <https://doi.org/10.1128/aac.00405-23>

58. Bassetti, M., Luyt, C. E., Nicolau, D. P., & Pugin, J. (2016). Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. *Annals of intensive care*, 6(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0140-x>

59. 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>

60. Mukker, J. K., Singh, R. S., & Derendorf, H. (2015). Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications in inhalable antimicrobial therapy. *Advanced*

drug delivery reviews, 85, 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.03.002>

61. Mangal, S., Huang, J., Shetty, N., Park, H., Lin, Y. W., Yu, H. H., Zemlyanov, D., Velkov, T., Li, J., & Zhou, Q. T. (2019). Effects of the antibiotic component on in-vitro bacterial killing, physico-chemical properties, aerosolization and dissolution of a ternary-combinational inhalation powder formulation of antibiotics for pan-drug resistant Gram-negative lung infections. *International journal of pharmaceutics*, 561, 102–113. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.02.018>

62. Hoppentocht, M., Hagedoorn, P., Frijlink, H. W., & de Boer, A. H. (2014). Developments and strategies for inhaled antibiotic drugs in tuberculosis therapy: a critical evaluation. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 86(1), 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.10.019>

63. Cipolla, D., & Chan, H. K. (2013). Inhaled antibiotics to treat lung infection. *Pharmaceutical patent analyst*, 2(5), 647–663. <https://doi.org/10.4155/ppa.13.47>

64. d'Angelo, I., Conte, C., La Rotonda, M. I., Miro, A., Quaglia, F., & Ungaro, F. (2014). Improving the efficacy of inhaled drugs in cystic fibrosis: challenges and emerging drug delivery strategies. *Advanced drug delivery reviews*, 75, 92–111. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.05.008>

65. Guo, Y., Mao, Z., Ran, F., Sun, J., Zhang, J., Chai, G., & Wang, J. (2023). Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems to Control Bacterial-Biofilm-Associated Lung Infections. *Pharmaceutics*, 15(11), 2582. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15112582>

66. Gorham J, Taccone FS, Hites M. How to Use Nebulized Antibiotics in Severe Respiratory Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Jan 28;12(2):267. DOI: [10.3390/antibiotics12020267](https://doi.org/10.3390/antibiotics12020267)

67. Rouby, J. J., Sole-Lleonart, C., Rello, J., & European Investigators Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-associated Pneumonia (2020). Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative

bacteria: understanding nebulization of aminoglycosides and colistin. *Intensive care medicine*, 46(4), 766–770. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05890-w>

68. Labiris, N. R., & Dolovich, M. B. (2003). Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *British journal of clinical pharmacology*, 56(6), 588–599. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01892.x>

69. Labiris, N. R., & Dolovich, M. B. (2003). Pulmonary drug delivery. Part II: the role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *British journal of clinical pharmacology*, 56(6), 600–612. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01893.x>

70. Rello, J., Rouby, J. J., Sole-Lleonart, C., Chastre, J., Blot, S., Luyt, C. E., Riera, J., Vos, M. C., Monsel, A., Dhanani, J., & Roberts, J. A. (2017). Key considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(9), 640–646. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.03.018>

71. Dugernier, J., Le Pennec, D., Maerckx, G., Allimonnier, L., Hesse, M., Castanares-Zapatero, D., Depoortere, V., Vecellio, L., Reyckler, G., Michotte, J. B., Goffette, P., Docquier, M. A., Raftopoulos, C., Jamar, F., Laterre, P. F., Ehrmann, S., & Wittebole, X. (2023). Inhaled drug delivery: a randomized study in intubated patients with healthy lungs. *Annals of intensive care*, 13(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01220-y>

72. Ari, A., Atalay, O. T., Harwood, R., Sheard, M. M., Aljamhan, E. A., & Fink, J. B. (2010). Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respiratory care*, 55(7), 845–851.

73. Reilly, L., Mac Giolla Eain, M., Murphy, S., O'Sullivan, A., Joyce, M., & MacLoughlin, R. (2024). An in vitro study of the effects of respiratory circuit setup and parameters on aerosol delivery during mechanical ventilation. *Frontiers in medicine*, 10, 1307301. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1307301>

74. Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D. A., Palmer, L. B., Napolitano, L. M., O'Grady, N. P., Bartlett, J. G., Carratalà, J., El Solh, A. A., Ewig, S., Fey, P. D., File, T. M., Jr, Restrepo, M. I., Roberts, J. A., Waterer, G. W., Cruse, P., Knight, S. L., & 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), e61–e111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>

75. Daniels, L. M., Juliano, J., Marx, A., & Weber, D. J. (2017). Inhaled Antibiotics for Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 64(3), 386–387. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw726>

76. Rello, J., Solé-Lleonart, C., Rouby, J. J., Chastre, J., Blot, S., Poulakou, G., Luyt, C. E., Riera, J., Palmer, L. B., Pereira, J. M., Felton, T., Dhanani, J., Bassetti, M., Welte, T., & 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>

77. Wu, Z., Zhang, S., Cao, Y., Wang, Q., Sun, K., & Zheng, X. (2023). Comparison of the clinical efficacy and toxicity of nebulized polymyxin monotherapy and combined intravenous and nebulized polymyxin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria: a retrospective cohort study. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1209063. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1209063>

78. 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>

79. Rello, J., Rouby, J. J., Sole-Lleonart, C., Chastre, J., Blot, S., Luyt, C. E., Riera, J., Vos, M. C., Monsel, A., Dhanani, J., & Roberts, J. A. (2017). Key considerations on nebulization of antimicrobial agents to mechanically ventilated patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(9), 640–646.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.03.018>

80. Li, J., Liu, K., Lyu, S., Jing, G., Dai, B., Dhand, R., Lin, H. L., Pelosi, P., Berlinski, A., Rello, J., Torres, A., Luyt, C. E., Michotte, J. B., Lu, Q., Reychler, G., Vecellio, L., de Andrade, A. D., Rouby, J. J., Fink, J. B., & Ehrmann, S. (2023). Aerosol therapy in adult critically ill patients: a consensus statement regarding aerosol administration strategies during various modes of respiratory support. *Annals of intensive care*, 13(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01147-4>

81. Liu, C., Zhang, Y. T., Peng, Z. Y., Zhou, Q., Hu, B., Zhou, H., & Li, J. G. (2017). Aerosolized Amikacin as Adjunctive Therapy of Ventilator-associated Pneumonia Caused by Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria: A Single-center Randomized Controlled Trial. *Chinese medical journal*, 130(10), 1196–1201.

<https://doi.org/10.4103/0366-6999.205846>

82. Poulakou, G., Matthaiou, D. K., Nicolau, D. P., Siakallis, G., & Dimopoulos, G. (2017). Inhaled Antimicrobials for Ventilator-Associated Pneumonia: Practical Aspects. *Drugs*, 77(13), 1399–1412.

<https://doi.org/10.1007/s40265-017-0787-0>

83. Karaiskos, I., Gkoufa, A., Polyzou, E., Schinas, G., Athanassa, Z., & Akinosoglou, K. (2023). High-Dose Nebulized Colistin Methanesulfonate and the Role in Hospital-Acquired Pneumonia Caused by Gram-Negative Bacteria with Difficult-to-Treat Resistance: A Review. *Microorganisms*, 11(6), 1459.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms11061459>

84. Quon, B. S., Goss, C. H., & Ramsey, B. W. (2014). Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(3), 425–434. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201311-395FR>

85. Rakhshan, A., Farahbakhsh, N., Khanbabaee, G., Tabatabaai, S. A., Sadr, S., Hassanzad, M., Sistanizad, M., Dastan, F., Hajipour, M., Bahadori, A. R., & Mirrahimi, B. (2023). Evaluating the efficacy of inhaled amikacin as an adjunct to intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in pediatric cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1130374. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1130374>

86. 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>

87. Zhang, C., Mi, J., Zhang, Z., Wang, X., Zhu, Y., Luo, X., Gan, R., Chen, X., & Zou, Y. (2021). The Clinical Practice and Best Aerosol Delivery Location in Intubated and Mechanically Ventilated Patients: A Randomized Clinical Trial. *BioMed research international*, 2021, 6671671. <https://doi.org/10.1155/2021/6671671>

88. Kusahara, D. M., Enz, C.daC., Avelar, A. F., Peterlini, M. A., & Pedreira, M.daL. (2014). Risk factors for ventilator-associated pneumonia in infants and children: a cross-sectional cohort study. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*, 23(6), 469–476. <https://doi.org/10.4037/ajcc2014127>

89. Kajeekul, R., Thamlikitkul, V., Wonglaksanapimon, S., & Rattanaumpawan, P. (2023). Epidemiology of ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria at a tertiary care hospital in Thailand. *JAC-antimicrobial resistance*, 6(1), dlad140. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad140>

90. Cocoros, N. M., Priebe, G., Gray, J. E., Toltzis, P., Larsen, G. Y., Logan, L. K., Coffin, S., Sammons, J. S., Deakins, K., Horan, K., Lakoma, M., Young, J., Burton, M., Klompas, M., & Lee, G. M. (2017). Factors Associated With Pediatric Ventilator-Associated Conditions in Six U.S. Hospitals: A Nested Case-Control Study. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care*

Societies, 18(11), e536–e545. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001328>

91. Wu, A. G., Madhavan, G., Deakins, K., Evans, D., Hayward, A., Pugh, C., Stutts, A. C., Mustin, L., Staubach, K. C., Sisson, P., Coffey, M., Lyren, A., Lee, G. M., Gupta, S., Pereira-Argenziano, L., Priebe, G. P., & Solutions for Patient Safety (SPS) PedVAE Study Group (2023). Pediatric Ventilator-Associated Events Before and After a Multicenter Quality Improvement Initiative. *JAMA network open*, 6(12), e2346545. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46545>

92. Hua, F., Xie, H., Worthington, H. V., Furness, S., Zhang, Q., & Li, C. (2016). Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD008367. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008367.pub3>

93. 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>

94. Kollef, M. H., Ricard, J. D., Roux, D., Francois, B., Ischaki, E., Rozgonyi, Z., Boulain, T., Ivanyi, Z., János, G., Garot, D., Koura, F., Zakyntinos, E., Dimopoulos, G., Torres, A., Danker, W., & Montgomery, A. B. (2017). A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomycin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. *Chest*, 151(6), 1239–1246. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.026>

95. Thy, M., Timsit, J. F., & de Montmollin, E. (2023). Aminoglycosides for the Treatment of Severe Infection Due to Resistant Gram-Negative Pathogens. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 12(5), 860. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050860>

96. Niederman, M. S., Alder, J., Bassetti, M., Boateng, F., Cao, B., Corkery, K., Dhand, R., Kaye, K. S., Lawatscheck, R., McLeroth, P., Nicolau, D. P., Wang, C., Wood, G. C., Wunderink, R. G., & Chastre, J. (2020). Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised,

placebo-controlled, phase 3, superiority trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(3), 330–340. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30574-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30574-2)

97. Motos, A., Yang, H., Li Bassi, G., Yang, M., Meli, A., Battaglini, D., Cabrera, R., Bobi, J., Pagliara, F., Frigola, G., Camprubí-Rimblas, M., Fernández-Barat, L., Rigol, M., Ferrer-Segarra, A., Kiarostami, K., Martinez, D., Nicolau, D. P., Artigas, A., Pelosi, P., Vila, J., ... Torres, A. (2023). Inhaled amikacin for pneumonia treatment and dissemination prevention: an experimental model of severe monolateral *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Critical care (London, England)*, 27(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04331-x>

98. Souli, M., Galani, I., & Giamarellou, H. (2008). Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 13(47), 19045.

99. Zhu, Y., Monsel, A., Roberts, J. A., Pontikis, K., Mimoz, O., Rello, J., Qu, J., Rouby, J. J., & European Investigator Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-Associated Pneumonia (ENAVAP) (2021). Nebulized Colistin in Ventilator-Associated Pneumonia and Tracheobronchitis: Historical Background, Pharmacokinetics and Perspectives. *Microorganisms*, 9(6), 1154. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061154>

100. Chung, D. R., Song, J. H., Kim, S. H., Thamlikitkul, V., Huang, S. G., Wang, H., So, T. M., Yasin, R. M., Hsueh, P. R., Carlos, C. C., Hsu, L. Y., Buntaran, L., Lalitha, M. K., Kim, M. J., Choi, J. Y., Kim, S. I., Ko, K. S., Kang, C. I., Peck, K. R., & Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group (2011). High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(12), 1409–1417. <https://doi.org/10.1164/rccm.201102-0349OC>

101. Solé-Lleonart, C., Rouby, J. J., Chastre, J., Poulakou, G., Palmer, L. B., Blot, S., Felton, T., Bassetti, M., Luyt, C. E., Pereira, J. M., Riera, J., Welte, T., Roberts, J. A., & Rello, J. (2016). Intratracheal Administration of Antimicrobial Agents in Mechanically Ventilated Adults: An International Survey on Delivery



Practices and Safety. *Respiratory care*, 61(8), 1008–1014. <https://doi.org/10.4187/respcare.04519>

102. Leache, L., Aquerreta, I., Aldaz, A., Monedero, P., Idoate, A., & Ortega, A. (2020). Effectiveness of adjunctive nebulized antibiotics in critically ill patients with respiratory tract infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 39(2), 361–368. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03733-6>

103. Karvouniaris, M., Makris, D., Zygoulis, P., Triantaris, A., Xitsas, S., Mantzaris, K., Petinaki, E., & Zakyntinos, E. (2015). Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *The European respiratory journal*, 46(6), 1732–1739. <https://doi.org/10.1183/13993003.02235-2014>

104. Zha, S., Niu, J., He, Z., Fu, W., Huang, Q., Guan, L., Zhou, L., & Chen, R. (2023). Prophylactic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia: a pairwise and Bayesian network meta-analysis. *European journal of medical research*, 28(1), 348. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01323-z>

105. Póvoa, F. C. C., Cardinal-Fernandez, P., Maia, I. S., Reboredo, M. M., & Pinheiro, B. V. (2018). Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care*, 43, 240–245. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.09.019>

106. Wood, G. C., Boucher, B. A., Croce, M. A., Hanes, S. D., Herring, V. L., & Fabian, T. C. (2002). Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy*, 22(8), 972–982. <https://doi.org/10.1592/phco.22.12.972.33596>

107. Jutras, C., Autmizguine, J., Chomton, M., Marquis, C., Nguyen, T. T., Roumeliotis, N., & Emeriaud, G. (2021). Inhaled Antibiotics for the Prevention of Respiratory Tract Infections in Children With a Tracheostomy. *Frontiers in pediatrics*, 9, 633039. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.633039>

108. Шкурупій Д. А., Беляєв І. С. (2016) Санація ротової порожнини - засіб

- профілактики вентилятор-асоційованої пневмонії у новонароджених  
Biomedical and biosocial anthropology, № 26. - С. 143-146. - Режим доступу:  
[http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba\\_2016\\_26\\_40](http://nbuv.gov.ua/UJRN/bba_2016_26_40).
109. О. О. Гончар, О. А. Назарчук, Д. В. Палій, І. В. Коваленко, В. М. Буркот  
(2015). Антимікробні властивості генериків декаметоксину®. Медична та  
клінічна хімія. – Т. 17, № 4. – С. 43 – 46.
110. Палій, Г. К., Назарчук О. А., Гончар О. О., Коваленко, І. В., Яцула О. В.  
(2016). Дослідження фізико-хімічних, антимікробних властивостей  
лікарського препарату декаметоксину®. Медична та клінічна хімія, 18(1),  
36-44.
111. В. Г. Палій, О. А. Назарчук, Д. В. Палій, К. І. Яковець (2017).  
Обґрунтування медичного застосування антимікробних засобів, що містять  
декаметоксин® // Буковинський медичний вісник. Т. 21, №1 (81). – С. 100  
– 105.
112. ДСП 9.9.5.-080-02. Правила влаштування і безпеки роботи в  
лабораторіях (відділах, відділеннях) мікробіологічного профілю  
[Електронний ресурс]. – Режим доступу:  
[http://www.dnaop.com/html/3108/doc-%D0%94%D0%A1%D0%9F\\_9.9.5.-  
080-02](http://www.dnaop.com/html/3108/doc-%D0%94%D0%A1%D0%9F_9.9.5.-080-02)
113. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1318-21#Text>
114. [https://zakononline.com.ua/documents/show/95792\\_\\_684407](https://zakononline.com.ua/documents/show/95792__684407)
115. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.  
European antimicrobial breakpoints. Basel: EUCAST, 2021. Available from:  
[https://eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://eucast.org/clinical_breakpoints/) . Park, J. M., Kwon, M., Hong, K. H., Lee,  
H., & Yong, D. (2023). European Committee on Antimicrobial Susceptibility  
Testing-Recommended Rapid Antimicrobial Susceptibility Testing of Escherichia  
coli, Klebsiella pneumoniae, and Staphylococcus aureus From Positive Blood  
Culture Bottles. Annals of laboratory medicine, 43(5), 443–450.  
<https://doi.org/10.3343/alm.2023.43.5.443>
116. 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>

117. 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>

118. Posokhov, Y., & Kyrychenko, A. (2018). Location of fluorescent probes (2'-hydroxy derivatives of 2,5-diaryl-1,3-oxazole) in lipid membrane studied by fluorescence spectroscopy and molecular dynamics simulation. *Biophysical chemistry*, 235, 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2018.01.005>

119. Pogozhykh, D., Posokhov, Y., Myasoedov, V., Gubina-Vakulyck, G., Chumachenko, T., Knigavko, O., Polikarpova, H., Kalashnyk-Vakulenko, Y., Sharashydzhe, K., Nakonechna, O., Prokopyuk, V., Onishchenko, A., & Tkachenko, A. (2021). Experimental Evaluation of Food-Grade Semi-Refined Carrageenan Toxicity. *International journal of molecular sciences*, 22(20), 11178. <https://doi.org/10.3390/ijms222011178>

120. Tkachenko, A. S., Klochkov, V. K., Lesovoy, V. N., Myasoedov, V. V., Kavok, N. S., Onishchenko, A. I., Yefimova, S. L., & Posokhov, Y. O. (2020). Orally administered gadolinium orthovanadate GdVO<sub>4</sub>:Eu<sup>3+</sup> nanoparticles do not affect the hydrophobic region of cell membranes of leukocytes. *Wiener medizinische Wochenschrift* (1946), 170(7-8), 189–195. <https://doi.org/10.1007/s10354-020-00735-4>

121. 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)

122. 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. *Lekarsky Obzor* 71 (6 – 7): 237-240. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0.85146221527&origin=resultlist>

123. 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>

124. 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)

125. Василенко О. А., Сенча І. А. (2011). Математично-статистичні методи аналізу в прикладних дослідженнях : навч. Посібник, Одеса: ОНАЗ ім. О. С. Попова, 166 с

126. 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>)

127. 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>

128. Kovalchuk, V., Vovk, I. ., Kondratyuk, V., Nazarchuk, O., Palii, D., & Fomina, N. (2024). Characteristics of disinfectants activity against multidrug-resistant clinical isolates: Disinfectants activity against multidrug resistant clinical isolates. *Acta Biomedica Atenei Parmensis*, 95(1), e2024014. <https://doi.org/10.23750/abm.v95i1.14785>

129. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data?etrans=uk>

130. Hashemi, S. H., Hashemi, N., Esna-Ashari, F., Taher, A., & Dehghan, A. (2017). Clinical Features and Antimicrobial Resistance of Bacterial Agents of Ventilator-Associated Tracheobronchitis in Hamedan, Iran. *Oman medical journal*, 32(5), 403–408. <https://doi.org/10.5001/omj.2017.76>

131. Tuon, F. F., Graf, M. E., Merlini, A., Rocha, J. L., Stallbaum, S., Arend, L. N., & Pecoit-Filho, R. (2017). Risk factors for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 21(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.09.008>

132. Chaudhury, A., Rani, A. S., Kalawat, U., Sumant, S., Verma, A., & Venkataramana, B. (2016). Antibiotic resistance & pathogen profile in ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India. *The Indian journal of medical research*, 144(3), 440–446. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.198679>

133. Niederman, M. S., Chastre, J., Corkery, K., Fink, J. B., Luyt, C. E., & García, M. S. (2012). BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive care medicine*, 38(2), 263–271. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2420-0>

134. Palmer, L. B., Smaldone, G. C., Chen, J. J., Baram, D., Duan, T., Monteforte, M., Varela, M., Tempone, A. K., O'Riordan, T., Daroowalla, F., & Richman, P. (2008). Aerosolized antibiotics and ventilator-associated

tracheobronchitis in the intensive care unit. *Critical care medicine*, 36(7), 2008–2013. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31817c0f9e>

135. 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>

136. Montgomery, A. B., Rhomberg, P. R., Abuan, T., Walters, K. A., & Flamm, R. K. (2014). Amikacin-fosfomycin at a five-to-two ratio: characterization of mutation rates in microbial strains causing ventilator-associated pneumonia and interactions with commonly used antibiotics. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(7), 3708–3713. <https://doi.org/10.1128/AAC.02779-13>

137. 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. (Фахове видання України). [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2\(36\)-1129-1135](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-2(36)-1129-1135)

## ДОДАТОК А

### Список публікацій здобувача

#### НАУКОВІ ПРАЦІ, У 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) (Левченко Б.І. - особисто провів ретроспективний аналіз провідних збудників інфекційних ускладнень у ВАІТН і їх чутливості до антибіотиків, Дмитрієв Д.В.- розробка ідеї статті, Берцун К.Т.-допомога в отриманні даних, Багнюк Н.А.- проведено пошук та аналіз літературних джерел за темою роботи, провела аналіз дослідження, підготувала матеріали до друку, Назарчук О.А.- провів аналіз дослідження, консультативна допомога на всіх етапах дослідження ))
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=resultlist>
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>
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>

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)

### **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.

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.

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.

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.

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.

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 complications 12-16.07.22, м. Кейптаун, Південно-Африканська Республіка – 11th Congress of the World Federation of Pediatric Intensive Care Societies, WFPICCS.

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.

14. Левченко Богдан. 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.

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.

## ДОДАТОК Б-1

### АКТИ ВПРОВАДЖЕНЬ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медицинський директор КНП "Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради"  
**СЕМКОВИЧ**  
 доцент Ярослав

2023 р.

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ Результатів наукових досліджень

1. **Назва пропозиції:** Оптимізація профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
3. **Розробник:** Левченко Богдан Ігорович.
4. **Джерела інформації:**
  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. 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.
  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:** в практичну діяльність закладу КНП "Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради"
6. **Ефективність впровадження:** відповідно до запропонованої інформації щодо ефективності інгаляційного введення антимікробних засобів покращено підходи до профілактики інфекційних ускладнень, хворих що перебувають на тривалій ШВЛ, пов'язаних з наданням медичної допомоги з використанням сучасних антисептиків та антибіотиків.

#### Відповідальний за впровадження:

Медицинський директор КНП  
 "Івано-Франківська обласна дитяча  
 клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради"

Ярослав СЕМКОВИЧ


## ДОДАТОК Б-2

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

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Оптимізація профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень.
- Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.  
**Розробник:** Левченко Богдан Ігорович.
- Джерела інформації:**
  - 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)
  - Dmytriiev, D., Dobrovanov, O., Nazarchuk, O., Levchenko, B., Bahniuk, N., Vidiščák, V., Šupinová, M. (2022). Efficacy of inhaled antibiotics in infants with ventilator-associated pneumonia. *Lekársky Obzor*. 71. 237-240.
  - 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 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, кафедра мікробіології та паразитології з основами імунології (протокол засідання № 9 від 05.12.2023 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 про антимікробні властивості лікарських засобів щодо провідних збудників інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень.

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

## ДОДАТОК Б-3



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Оптимізація профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.  
**Розробник:** Левченко Богдан Ігорович.
3. **Джерела інформації:**
  1. Дмитрієв, Д. В., Назарчук, О.А., Левченко, Б.І., Багнок, 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. 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.
  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., Melnychenko 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.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра мікробіології, вірусології, імунології, епідеміології, медико-біологічної фізики та інформатики (протокол засідання № 2 від 20 вересня 2023 р.).
5. **Результати застосування** пропозиції за період з вересня 2023 по теперішній час. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри мікробіології на практичних заняттях.
6. **Ефективність впровадження:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі забезпечують поглиблення знань здобувачів вищої освіти щодо антимікробних властивостей лікарських засобів для лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень.  
**Зауваження та пропозиції:** немає.

**Голова комісії:**  
завідувач кафедри мікробіології,  
вірусології, імунології, епідеміології,  
медико-біологічної фізики та інформатики  
Дніпровського державного медичного  
університету МОЗ України  
доктор медичних наук, професор


Дмитро СТЕПАНСЬКИЙ

## ДОДАТОК Б-4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з науково-педагогічної  
 та управлінської роботи закладу  
 вищої освіти Вінницький  
 національний медичний  
 університет ім. М. І. Пирогова  
 МОЗ України, професор  
 Василь ПОГОРІЛНИЙ  
 « 30 » \_\_\_\_\_ 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується: Оптимізація профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень.
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.  
Розробник: Левченко Богдан Ігорович.
3. Джерела інформації:
  1. Дмитрівс, 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. 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.
  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., Melnychenko 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.
4. 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.).
5. Результати застосування пропозиції за період з вересня 2023 по теперішній час. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри мікробіології на практичних заняттях.
6. Ефективність впровадження: Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі забезпечують поглиблення знань здобувачів вищої освіти про антимікробні властивості лікарських засобів щодо провідних збудників інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень.

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

## ДОДАТОК Б-5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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



Тарас КОБРІН  
\_\_\_\_\_ 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва наукової розробки, яка впроваджується: Оптимізація профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень.
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.  
Розробник: Левченко Богдан Ігорович.
3. Джерела інформації:
  1. Дмитрієв, Д. В., Назарчук, О.А., Левченко, Б.І., Багниок, 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. Dmytriiev, D., Dobrovanov, O., Nazarchuk, O., Levchenko, B., Bahniuk, N., Vidiščák, V., Šupinová, M. (2022). Efficacy of inhaled antibiotics in infants with ventilator-associated pneumonia. Lekársky Obzor. 71. 237-240.
  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.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: Заклад вищої освіти Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, кафедра мікробіології (протокол засідання № 7 від 7.11.2023 р.).
5. Результати застосування пропозиції за період з вересня 2023 по теперішній час. Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри мікробіології на практичних заняттях.
6. Ефективність впровадження: Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі забезпечують поглиблення знань здобувачів вищої освіти про антимікробні властивості лікарських засобів щодо провідних збудників інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень.

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

Роман КУЦІК

## ДОДАТОК Б-6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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

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

«21» 12

2023 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
Результатів наукових досліджень

1. Назва пропозиції: “ Оптимізація профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень. ”.
2. Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця-18, вул. Пирогова, 56.
3. Розробник: Левченко Богдан Ігорович.
4. Джерело інформації:
  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. 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.
  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.).
6. Ефективність впровадження: покращено якість знань щодо властивостей домінуючих збудників інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень та сучасні можливості ефективної профілактики та лікування за допомогою інгаляційного введення антибіотиків.

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



## ДОДАТОК Б-7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор КНП "Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради"

к.мед.н., доцент Оксана МОРАВСЬКА

«3» січня 2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва наукової розробки, яка впроваджується:** Оптимізація профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України; 21018 м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.
3. **Розробник:** Левченко Богдан Ігорович.
4. **Джерела інформації:**
  1. Дмитрієв, Д. В., Назарчук, О.А., **Левченко, Б.І.**, Багнюк, Н.А., Берцун К. Т. (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. 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.
  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:** в практичну діяльність закладу КНП "Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня Вінницької обласної ради"
6. **Ефективність впровадження:** відповідно до запропонованої інформації щодо ефективності інгаляційного введення антимікробних засобів покращено підходи до профілактики та лікування інфекційних ускладнень у новонароджених при тривалій штучній вентиляції легень, пов'язаних з наданням медичної допомоги з використанням сучасних антисептиків та антибіотиків.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділення анестезіології  
та інтенсивної терапії новонароджених  
к.мед.н., доцент



Костянтин БЕРЦУН

## ДОДАТОК В ПОДЯКИ

Висловлюємо 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.

Висловлюємо подяку професору Крістіану Ріббеку, 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 вдячність доц. Оніщенку А.І. та доц. Ткаченку А. С., співробітникам 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 зразках клінічного матеріалу явищ оксидативного стресу, апоптозу, некрозу, життєздатності циркулюючих лейкоцитів шляхом потокової цитометрії у новонароджених з вентилятор-асційованою пневмонією.

Висловлюємо вдячність ВАІГН ВОДКЛІ в особі завідувача к.мед.н., доцента Берцуна К. Т., та медичного персоналу за сприяння та підтримку у проведенні клінічної частини дослідження.

Висловлюю подяку своїм науковим керівникам, д.мед.н., професору Назарчуку О. А. та д.мед.н., професору Дмитрієву, за участь у формуванні мене, як науковця, та за всебічну підтримку під час написання рукопису дисертації.