ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ТОБРАМИЦИН В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ

В. В. Мороз, А. Н. Кузовлев, С. Г. Половников,
В. В. Стец, В. В. Варварин

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Inhaled Tobramycin in the Treatment of Severe Nosocomial Pneumonias

V. V. Moroz, A. N. Kuzovlev, S. G. Polovnikov,
V. V. Stets, V. V. Varvarin

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Цель исследования — оценка эффективности использования ингаляционного тобрамицина в дополнение к системной антибактериальной терапии в лечении тяжелых нозокомиальных пневмоний (НПн) у больных в критических состояниях. Нозокомиальная пневмония (НПн) остается одной из наиболее актуальных проблем отделений реаниматологии. Традиционное внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия не позволяет добиться бактерицидной концентрации в легких. Ингаляционные антибиотики в дополнение к системной антибактериальной терапии уменьшают выраженность клинических симптомов НПн, облегчают перевод больных на самостоятельное дыхание, снижают титр микробов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. **Материал и методы.** В данной статье описан опыт успешного применения ингаляционного тобрамицина на фоне системной антибиотикотерапии у 10-и больных с тяжелыми НПн. **Результаты.** Применение ингаляционного тобрамицина в дополнение к системной антибиотикотерапии сопровождается уменьшением признаков эндогенной интоксикации и острой дыхательной недостаточности, снижением титра патогенных микроорганизмов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и повышением их чувствительности к системным антибиотикам, положительной рентгенологической динамикой у 60% больных, переводом 30% больных на самостоятельное дыхание. Побочные эффекты в виде ото- и вестибулотоксичности были зарегистрированы у двух больных, случаев нефротоксичности не было. **Заключение.** Применение ингаляционного тобрамицина в дозе 300 мг 2 раза в сутки эффективно и безопасно в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при лечении тяжелых НПн, вызванных полирезистентными грамотрицательными возбудителями. **Ключевые слова:** нозокомиальная пневмония, ингаляционный тобрамицин.

Objective: to evaluate the efficiency of using inhaled tobramycin in addition to systemic antibacterial therapy in the treatment of severe nosocomial pneumonias (NP) in critically ill patients. NP remains one of the most urgent problems in resuscitative units. Traditional intravenous injection of broad-spectrum antibiotics does not allow their bactericidal concentration to be achieved in the lung. Inhaled antibiotics in addition to systemic antibacterial therapy reduce the clinical symptoms of NP, assist the switching of patients to spontaneous breathing, and decrease the titer of microbes in bronchial lavage fluid. **Subject and methods.** This paper describes the experience of successfully using inhaled tobramycin during systemic antibiotic therapy in 10 patients with severe NP. **Results.** The use of inhaled tobramycin in addition to systemic antibiotic therapy is accompanied by a reduction in the signs of endogenous intoxication and acute respiratory failure, by a decrease in the titer of pathogenic microorganisms in bronchial alveolar fluid, and by an increase in their response to systemic antibiotics, by positive X-ray changes in 60% of the patients, and by the switch of 30% of the patients to spontaneous breathing. Adverse reactions as oto- and vestibulotoxicity were recorded in two patients; there were no cases of nephrotoxicity. **Conclusion.** The administration of inhaled tobramycin in a dose of 300 mg twice daily is effective and safe as a supplement to systemic antibiotic therapy in the treatment of severe NP caused by polyresistant gram-negative pathogens. **Key words:** nosocomial pneumonia, inhaled tobramycin.

Нозокомиальная пневмония (НПн) остается одной из наиболее актуальных проблем отделений реаниматологии. Основными возбудителями НПн в современных условиях являются ассоциации поли-

резистентных штаммов грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*) и грамположительных (*Staphylococcus aureus*) микроорганизмов. Рациональная антибактериальная терапия — основа лечения НПн. Раннее начало антибактериальной терапии улучшает прогноз, но летальность и степень резистентности микроорганизмов остаются высокими. Многие микроорганизмы, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Кузовлев Артем Николаевич
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

spp., *Burkholderia* spp., *Stenotrophomonas* spp., обладающие способностью формировать биопленки, что защищает их от действия иммунной системы и антибиотиков [1–4].

Традиционное внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия не позволяет добиться бактерицидной концентрации в легких: при внутривенном введении антибиотики обнаруживаются в высоких концентрациях в респираторных отделах легких, но не в мокроте. Увеличение суточных доз и комбинирование антибиотиков повышает риск селекции полирезистентных штаммов, побочных эффектов и суперинфекции [3, 5–8].

Ингаляционное применение антибиотиков: колистина, тобрамицина, цефалоспоринов, амфотерицина В, пентамидина в профилактике и лечении инфекций легких у различных категорий больных используется уже более 50-и лет. Наибольший отечественный и зарубежный опыт использования ингаляционных антибиотиков накоплен при лечении острой и хронической синегнойной инфекции у больных муковисцидозом и бронхоэктатической болезнью. Ингаляционный тобрамицин (ИТ), колистин и другие антибиотики используются для продолжительного лечения инфекционных осложнений муковисцидоза как в стационаре, так и амбулаторно [9–14]. В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании показана эффективность 28-дневного курса ИТ в эрадикации *Pseudomonas aeruginosa* у больных муковисцидозом [15].

В ряде работ показано, что ингаляционные антибиотики в дополнение к системной антибактериальной терапии уменьшают выраженность клинических симптомов инфекций легких, облегчают перевод больных на самостоятельное дыхание, снижают титр микробов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) [16–19]. В исследовании Lu Q. и соавт. была показана сходная клиническая эффективность системного и ингаляционного введения цефтазидима и амикацина, но меньшая частота формирования резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в группе ингаляционной антибиотикотерапии [20]. Перспективно использование ингаляционных фторхинолонов [21], липосомальной формы аминогликозидов [22]; азтреонама [23], комбинаций ингаляционных антибиотиков (фосфомицин/тобрамицин [24–25], колистин/тобрамицин [26], ципрофлоксацин/колистин [27]. Важным аспектом антимикробного действия перечисленных препаратов является их разрушающее действие на биопленки [28].

Ингаляционные антибиотики не используются в качестве монотерапии без системных препаратов, так как степень их адсорбции в кровь низка (2–4%) и недостаточна для лечения сопутствующих НПн инфекций, а количество антибиотика, достигающего респираторной зоны легких, незначительно. Частота побочных эффектов (нефро-, нейро- и ототоксичность) при применении ингаляционных антибиотиков невысока. Недостатком существующих в настоящее время ингаляционных ами-

ногликозидов является малый размер частиц, что ускоряет их элиминацию из легких и создает необходимость двукратного введения [9, 29–33].

За исключением описаний клинических случаев [16, 34], в доступной нам литературе не было найдено исследований по применению ИТ при НПн у больных в критических состояниях.

Цель исследования — оценить эффективность использования ИТ в дополнение к системной антибактериальной терапии в лечении тяжелых НПн у больных в критических состояниях.

Материал и методы

В 2009–2012 гг. в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН в исследование по использованию ИТ в комплексном лечении тяжелых НПн было включено 20 больных (все мужчины, средний возраст — $49,0 \pm 7,3$ года).

Нозокомиальные пневмонии, вентилятор-ассоциированные по патогенезу, развились на фоне тяжелых интраабдоминальных инфекций ($n=10$, 50%), гнойного медиастинита ($n=2$, 10%), внутримозговых абсцессов ($n=2$, 10%), инфекционных осложнений тяжелой сочетанной травмы ($n=2$, 10%), трахеопищеводных свищей ($n=2$, 10%). Нозокомиальная пневмония была диагностирована при переводе из других лечебных учреждений у 6-и больных (30%) и развилась в течение $5,3 \pm 0,9$ суток после перевода в отделение реаниматологии из других отделений у 14-и больных (70%). Среди больных, включенных в исследование, не было страдающих хронической почечной недостаточностью, заболеваниями органов слуха и вестибулярного аппарата.

Диагностику НПн проводили с использованием критериев, изложенных в Российских национальных рекомендациях «Нозокомиальная пневмония у взрослых» [35] и оценки по шкале Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) [36]. Нозокомиальные пневмонии носили двусторонний полисегментарный характер у 100% больных, что было подтверждено данными рентгенографии органов грудной клетки и компьютерной томографии (КТ). Диагностику острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на фоне НПн проводили по критериям НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН [37–39]. Диагностику сепсиса осуществляли в соответствии с общепринятыми критериями [40]. Сепсис был диагностирован у 100% больных на момент включения в исследование.

Больные обеих групп до рандомизации получали внутривенно антибиотики широкого спектра действия (меропенем 1 г 3 раза в сутки — $n=15$, 75%; имипенем 500 мг 4 раза в сутки — $n=3$, 15%; пиперацillin/тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки — $n=2$, 10%); из них 3-е больных (15%) в дополнение получали линезолид 600 мг 2 раза в сутки; 3-е больных (15%) — вориконазол 200 мг 1 раз в сутки. До рандомизации никто из больных не получал системных аминогликозидов.

Больные были рандомизированы на лечение ИТ (группа 1, $n=10$) при неэффективности системной антибактериальной терапии, параллельно с ней и на коррекцию режима антибиотикотерапии (группа 2, $n=10$).

В группе 1 ИТ назначали при неэффективности системной антибактериальной терапии (отсутствие положительной динамики и нарастание признаков острой дыхательной недостаточности, эндотоксикоза вследствие НПн), параллельно с системной антибактериальной терапией на $6,5 \pm 1,4$ сутки течения НПн в дозе 300 мг 2 раза в сутки. Режим системной антибактериальной терапии в группе 1 при назначении ИТ не изменялся. При клиренсе креатинина менее 50 мл/мин ($n=2$, 20%) препарат назначали в дозе 300 мг 1 раз в сутки. Введение ИТ осуществлялось при помощи небулайзера «Aeroneb Pro» (Aeroneb, Ирландия). Длительность применения ИТ составила $7,5 \pm 2,4$ сут. Критерием прекращения терапии ИТ служила

Таблица 1

Результаты микробиологических исследований БАЛЖ в группах			
Группа 1 (n=10) (ингаляционный тобрамицин)		Группа 2 (n=10) (внутривенные антибиотики)	
возбудитель	число больных (%)	возбудитель	число больных (%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (80)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (70)
<i>Acinetobacter baumannii/calcoaceticus</i>	9 (90)	<i>Acinetobacter baumannii/calcoaceticus</i>	6 (60)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2 (20)	<i>Klebsiella pneumonia</i>	3 (30)
<i>Proteus mirabilis</i>	3 (30)	<i>Proteus mirabilis</i>	2 (10)
<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	1 (10)	<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	1 (10)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (10)		

Таблица 2

Динамика температуры тела, лейкоцитоза, частоты сердечных сокращений, среднего артериального давления, индекса оксигенации в группах 1 и 2 в течение 5-и суток исследования ($M \pm \sigma$)

Показатель	Сутки исследования					
	-1*	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е
Группа 1 (n=10), значение показателей по суткам исследования						
Температура, °C	38,0±0,7	38,1±0,5	37,9±0,7	37,6±0,5	37,6±0,7	37,4±0,8
Лейкоцитоз, тыс/мкл	14,9±9,7	20,0±14,0	13,6±8,7	14,3±8,8	11,8±7,8	13,6±10,3
Частота сердечных сокращений, 1/мин	101,2±12,1	100,3±13,2	98,5±10,3	99,2±10,5	92,6±13,2	94,5±10,6
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	58,9±13,2	61,5±11,0	63,4±13,7	59,3±8,0	60,5±6,5	68,2±11,1
Индекс оксигенации, мм рт. ст.	173,8±36,8	195,0±60,1	192,6±54,8	206,1±44,6	198,2±38,9	200,8±38,5
Группа 2 (n=10), значение показателей по суткам исследования						
Температура, °C	37,8±0,7	38,1±0,6	37,7±0,7	37,5±0,6	37,3±0,6	37,5±0,7
Лейкоцитоз, тыс/мкл	11,2±3,9	13,0±5,0	14,3±5,4	14,2±3,5	16,5±8,1	12,4±2,5
Частота сердечных сокращений, 1/мин	105,7±11,1	99,6±12,3	97,5±11,0	90,2±9,6	94,2±10,2	90,5±11,6
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	57,5±22,0	63,6±6,5	66,7±7,1	63,7±9,6	61,2±6,9	63,1±5,1
Индекс оксигенации, мм рт. ст.	211±61,4	219±65,8	211,7±56,6	216,6±60,7	218,8±60,5	216,3±65,8

Примечание. * — -1 сутки — сутки до включения больного в исследование.

положительная клиническая динамика (уменьшение эндотоксикоза как следствие НПн, уменьшение выраженности острой дыхательной недостаточности).

В группе 2 в соответствии с чувствительностью микроорганизмов была выполнена коррекция режима антибиотикотерапии на тигециклин по стандартной схеме ($n=3$, 30%), добавление к терапии амикацина 1–1,5 г/сут ($n=4$, 40%), увеличение дозировки меропенема до 6 г/сут ($n=3$, 30%).

Оценка по шкале АРАСНЕ II в день начала терапии ИТ — 17,7±3,5 баллов, 18,0±3,2 баллов в группе 2; по шкале CPIS — 8,2±2,0 баллов, 8,5±2,4 баллов в группе 2. Достоверных различий между группами по данным оценочным шкалам не было.

У 100% больных был произведен забор биологических жидкостей для количественного микробиологического исследования (бактериологический анализатор «VITEK Compact», Biomerieux, Франция). Забор БАЛЖ проводили в операционной и при выполнении санационной фибробронхоскопии. Для доставки материала использовали транспортные среды «MEUS S.r.l.» (Pieve di Sacco, Италия). Предварительные результаты получали через 12 ч.; данные по виду возбудителя и чувствительности микроорганизмов — в течение 3–4 суток.

Из БАЛЖ у всех больных были выделены ассоциации из 2–4-х полирезистентных грамотрицательных возбудителей в титре 10^2 – 10^8 КОЕ/мл. У 3-х больных были выявлены ассоциации грамотрицательных и грамположительных возбудителей. Достоверных различий между группами по встречаемости микроорганизмов выявлено не было (табл. 1).

Все больные получали необходимую комплексную интенсивную терапию сепсиса. Респираторную поддержку проводили на аппаратах Puritan Bennett 840 (Puritan-Bennett Corporation, США). Применялись вспомогательные режимы вентиляции SIMV и BiLevel в режиме с контролем по объему или по давлению. У больных с ОРДС при НПн ИВЛ проводили в соответствии с концепцией безопасной ИВЛ. По показаниям выполняли маневры «открытия легких». Антибиотики

назначали в соответствии с концепцией рациональной антибактериальной терапии.

Статистический анализ полученных данных производился при помощи пакета Statistica 7.0. Использовали общепринятые математико-статистические методы расчета основных характеристик выборочных распределений: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), Newman-Keuls тест, непараметрические методы (тест Манна-Уитни). Достоверным считалось различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные о динамике основных физиологических показателей в группах 1 и 2 приведены в табл. 2. Достоверных различий между группами и в динамике в течение 8-и суток исследования получено не было, что связано, вероятно, с малым размером выборки и влиянием сопутствующих гнойно-септических процессов.

Дополнительное назначение ИТ было эффективным и сопровождалось уменьшением признаков эндотоксикоза (снижение температуры тела, лейкоцитоза, количества гнойного отделяемого из трахеобронхиального дерева) и острой дыхательной недостаточности (увеличение индекса оксигенации, снижение баллов по шкале CPIS) в течение 2,3±1,2 суток от начала лечения в группе 1 и в течение 5,2±1,5 суток в группе 2.

По данным микробиологических исследований БАЛЖ отмечалось снижение титра патогенных микроорганизмов до 10^{3-4} в группе 1 (100% больных) и группе 2 (60% больных). У 8-и больных (80%) группы 1 была зарегистрирована чувствительность микроорганизмов в БАЛЖ к тобрамицину; у 2-х больных

1 — до начала лечения ИТ

2 — 3-и сутки лечения ИТ

3 — 8-е сутки лечения ИТ

Положительная рентгенологическая динамика на фоне терапии ингаляционным тобрамицином.

Литература

1. Карпун Н. А., Мороз В. В., Климова Г. М. Профилактика нозокомиальных инфекций дыхательных путей. *Общая реаниматология* 2007; III (3): 100–104.
2. Torres A., Rello J. Update in community-acquired and nosocomial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(8): 782–787.
3. Хубутия М. Ш., Шабанов А. К., Черненькая Т. В. и соавт. Инфекционные легочные осложнения в реанимации и интенсивной терапии у пострадавших с сочетанной травмой. *Общая реаниматология* 2011; VII (4): 24–27.
4. Голубев А. М., Смелая Т. В., Мороз В. В. и соавт. Внебольничная и нозокомиальная пневмония: клинко-морфологические особенности. *Общая реаниматология* 2010; VI (3): 5–14.
5. Luna C. M., Vujacich P., Niederman M. S. et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111 (3): 676–685.
6. Kollef M. H., Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113 (2): 412–420.

(20%) микроорганизмы были резистентны к тобрамицину, но клинический эффект от его применения был получен, что связано, вероятно, с высокой местной концентрацией антибиотика [9, 32]. В группе 1 было отмечено повышение чувствительности микроорганизмов к системным антибиотикам на фоне терапии ИТ (40%), что связано, вероятно, с действием тобрамицина на биопленки [26, 41–42].

Положительная динамика по данным рентгенографии органов грудной клетки и КТ отмечалась у 6-и больных (60%) группы 1 в течение $9,0 \pm 2,5$ суток; в группе 2 подобной динамики отмечено не было. Пример положительной рентгенологической динамики НПн при лечении ИТ приведен на рисунке. У трех больных (30%) группы 1 удалось осуществить перевод на самостоятельное дыхание на $5,2 \pm 1,7$ сутки лечения ИТ.

В группе 1 умерло 4 больных, в группе 2–3 больных (30%). Ни у одного из больных летальные исходы не были непосредственно связаны с прогрессированием НПн.

У 2-х больных группы 1 после применения ИТ отмечались снижение слуха и шум в голове, которые разрешились самостоятельно в течение 3 месяцев после прекращения лечения ИТ. Следует отметить, что сроки лечения в отделении реаниматологии у данных больных составили 100–120 суток, и нельзя исключить влияние эндогенной интоксикации и токсическое действие других препаратов. Случаев бронхоспазма или нарушения (или ухудшения) функции почек не было отмечено ни у одного больного группы 1, что соответствует данным других исследований [9, 29–33].

Выводы

Таким образом, применение ингаляционного тобрамицина в дозе 300 мг 2 раза в сутки эффективно и безопасно в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при лечении тяжелых нозокомиальных пневмоний, вызванных полирезистентными грамотрицательными возбудителями. Необходимо проведение дальнейших исследований по данной проблеме.

7. Iregui M., Ward S., Sherman G. et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122 (1): 262–268.
8. Мороз В. В., Марченков Ю. В., Лысенко Д. В. и соавт. Антибактериальная терапия нозокомиальных пневмоний, вызванных полирезистентной флорой у больных в критических состояниях. *Общая реаниматология* 2007; III (3): 90–94.
9. Dhondt R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care* 2007; 52 (7): 866–884.
10. Черменский А. Г., Гембицкая Т. Е. Использование ингаляционного тобрамицина у больных муковисцидозом. *Тер. архив* 2010; 8: 76–79.
11. Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., Родионович А. М. и соавт. Клиническое значение специальной аэрозольной формы тобрамицина в лечении хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом. *Пульмонология* 2008; 3: 20–26.
12. Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., Никонова В. С. Опыт амбулаторного применения ингаляционных антибиотиков у пациентов с муковисцидозом и синегнойной инфекцией. *Лечебное дело* 2010; 3: 35–40.
13. Амалина Е. Л., Чучалин А. Г. Ингаляционный тобрамицин в лечении синегнойной инфекции у больных муковисцидозом. *Пульмонология* 2009; 5: 120–126.

14. Белоусов Ю. Б., Зырянов С. К., Соколов А. В. Эффективность и безопасность раствора тобрамицина для ингаляций в лечении сингнойной инфекции при муковисцидозе. Пульмонология 2010; 2: 114–119.
15. Ratjen F., Munck A., Kho P. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax. 2010; 65 (4): 286–291.
16. Авдеев С. Н., Карчевская Н. А., Чучалин А. Г. Опыт использования ингаляционного тобрамицина при нозокомиальной пневмонии. Лечебное дело 2009; 2: 80–88.
17. Drobnic M. E., Suñé P., Montoro J. B. et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. Ann. Pharmacother. 2005; 39 (1): 39–44.
18. Chuchalin A., Amelina E., Bianco F. Tobramycin for inhalation in cystic fibrosis: Beyond respiratory improvements. Pulm. Pharmacol. Ther. 2009; 22 (6): 526–532.
19. Hudson R., Olson Blair B. Inhaled antibiotics for gram-negative respiratory infections. Future Med. Chem. 2011; 3 (13): 1663–1677.
20. Lu Q., Yang J., Liu Z. et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 184 (1): 106–115.
21. Geller D. E., Flume P. A., Staab D. et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183 (11): 1510–1516.
22. Okusanya O. O., Bhavnani S. M., Hammel J. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of liposomal amikacin for inhalation in cystic fibrosis patients with chronic pseudomonal infection. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53 (9): 3847–3854.
23. Wainwright C. E., Quittner A. L., Geller D. E. et al. Aztreonam for inhalation solution (AZLI) in patients with cystic fibrosis, mild lung impairment, and *P. aeruginosa*. J. Cyst. Fibros. 2011; 10 (4): 234–242.
24. MacLeod D. L., Barker L. M., Sutherland J. L. et al. Antibacterial activities of a fosfomycin/tobramycin combination: a novel inhaled antibiotic for bronchiectasis. J. Antimicrob Chemother. 2009; 64 (4): 829–836.
25. Trapnell B. C., Rolfe M., McColley S. et al. Fosfomycin/tobramycin for inhalation (FTI): efficacy results of a phase 2 placebo-controlled trial in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*. Pediatr. Pulmonol. 2010; 45 (3): 302.
26. Herrmann G., Yang L., Wu H. et al. Colistin-tobramycin combinations are superior to monotherapy concerning the killing of biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. J. Infect. Dis. 2010; 202 (10): 1585–1592.
27. Haagen J. A., Klausen M., Ernst R. K. et al. Differentiation and distribution of colistin- and sodium dodecyl sulfate-tolerant cells in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. J. Bacteriol. 2007; 189 (1): 28–37.
28. Tolker-Nielsen T., Høiby N. Extracellular DNA and F-actin as targets in antibiobiofilm cystic fibrosis therapy. Future Microbiol. 2009; 4 (6): 645–647.
29. Michalopoulos A., Fotakis D., Virtzili S. et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. Respir. Med. 2008; 102 (3): 407–412.
30. Michalopoulos A., Papadakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. Infection 2010; 38 (2): 81–88.
31. Palmer L. B., Smaldone G. C., Chen J. J. et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. Crit. Care Med. 2008; 36 (7): 2008–2013.
32. Ghannam D. E., Rodriguez G. H., Raad I. I., Safdar A. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2009; 28 (3): 253–259.
33. Hallal A., Cohn S. M., Namias N. et al. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. Surg. Infect. (Larchmt) 2007; 8 (1): 73–82.
34. Половников С. Г., Кузовлев А. Н., Ильичев А. Н. Опыт использования ингаляционного тобрамицина в лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии. Пульмонология 2011; 2: 109–112.
35. Чучалин А. Г. (ред.). Нозокомиальная пневмония у взрослых. Национальные рекомендации. М.; 2009.
36. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and bronchoalveolar «blind» bronchoalveolar lavage fluid. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143 (5 Pt 1): 1121–1129.
37. Мороз В. В., Голубев А. М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. Общая реаниматология 2006; II (4): 5–7.
38. Мороз В. В., Голубев А. М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. Общая реаниматология 2007; III (5–6): 7–9.
39. Кузовлев А. Н., Мороз В. В., Голубев А. М. и соавт. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии. Общая реаниматология 2009; V (6): 5–12.
40. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101 (6): 1644–1655.
41. Белобородова Н. В., Байрамов И. Т. Роль микробных сообществ или биопленок в кардиохирургии. Антибиотики и химиотерапия 2008; 53 (11–12): 44–59.
42. Белобородова Н. В. Клиническое значение микробных биопленок. Росс. мед. вести 2010; XV (4): 68–72.

References

1. Karpun N. A., Moroz V. V., Klimova G. M. Prevention of nosocomial respiratory tract infections. Obshchaya Reanimatologiya «(In Rus.)» 2007; III (3): 100–104.
2. Torres A., Rello J. Update in community-acquired and nosocomial pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010; 181(8): 782–787.
3. Khubutia M. Sh., Shabanov A. K., Chernenkaya T. V. et al. Infectious pulmonary complications in resuscitation and intensive therapy in victims with concomitant injury. Obshchaya Reanimatologiya «(In Rus.)» 2011; VII (4): 24–27.
4. Golubev A. M., Smelaya T. V., Moroz V. V. et al. Community-acquired and nosocomial pneumonia: Clinical and morphological features. Obshchaya Reanimatologiya 2010; VI (3): 5–14.
5. Luna C. M., Vujacic P., Niederman M. S. et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997; 111 (3): 676–685.
6. Kollef M. H., Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. Chest 1998; 113 (2): 412–420.
7. Iregui M., Ward S., Sherman G. et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. Chest 2002; 122 (1): 262–268.
8. Moroz V. V., Marchenkov Yu. V., Lysenko D. V. et al. Antibacterial therapy for nosocomial pneumonia caused by polyresistant flora in patients with clinical conditions. Obshchaya Reanimatologiya «(In Rus.)» 2007; III (3): 90–94.
9. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. Respir. Care 2007; 52 (7): 866–884.
10. Chermensky A. G., Gembitskaya T. E. Use of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Terapevticheskiy Arkhiv «(In Rus.)» 2010; 8: 76–79.
11. Kapranov N. I., Kashirskaya N. Yu., Rodionovich A. M. et al. Clinical value of special aerobic tobramycin in the treatment of chronic bronchopulmonary process in patients with cystic fibrosis. Pulmonologiya «(In Rus.)» 2008; 3: 20–26.
12. Kapranov N. I., Kashirskaya N. Yu., Nikonova V. S. Experience with outpatient use of inhaled antibiotics in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection. Lechebnoye Delo «(In Rus.)» 2010; 3: 35–40.
13. Amelina E. L., Chuchalin A. G. Inhaled tobramycin in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. Pulmonologiya «(In Rus.)» 2009; 5: 120–126.
14. Belousov Yu. B., Zyryanov S. K., Sokolov A. V. The efficacy and safety of tobramycin solution for inhalations in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. Pulmonologiya «(In Rus.)» 2010; 2: 114–119.
15. Ratjen F., Munck A., Kho P. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax. 2010; 65 (4): 286–291.
16. Avdeyev S. N., Karchevskaya N. A., Chuchalin A. G. Experience in using inhaled tobramycin in nosocomial pneumonia. Lechebnoye Delo «(In Rus.)» 2009; 2: 80–88.
17. Drobnic M. E., Suñé P., Montoro J. B. et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. Ann. Pharmacother. 2005; 39 (1): 39–44.
18. Chuchalin A., Amelina E., Bianco F. Tobramycin for inhalation in cystic fibrosis: Beyond respiratory improvements. Pulm. Pharmacol. Ther. 2009; 22 (6): 526–532.
19. Hudson R., Olson Blair B. Inhaled antibiotics for gram-negative respiratory infections. Future Med. Chem. 2011; 3 (13): 1663–1677.
20. Lu Q., Yang J., Liu Z. et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 184 (1): 106–115.
21. Geller D. E., Flume P. A., Staab D. et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183 (11): 1510–1516.

22. Okusanya O. O., Bhavnani S. M., Hammel J. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of liposomalamikacin for inhalation in cystic fibrosis patients with chronic pseudomonal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53 (9): 3847–3854.
23. Wainwright C. E., Quittner A. L., Geller D. E. et al. Aztreonam for inhalation solution (AZLI) in patients with cystic fibrosis, mild lung impairment, and *P.aeruginosa*. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (4): 234–242.
24. MacLeod D. L., Barker L. M., Sutherland J. L. et al. Antibacterial activities of a fosfomycin/tobramycin combination: a novel inhaled antibiotic for bronchiectasis. *J. Antimicrob Chemother.* 2009; 64 (4): 829–836.
25. Trapnell B. C., Rolfe M., McColley S. et al. Fosfomycin/tobramycin for inhalation (FTI): efficacy results of a phase 2 placebo-controlled trial in patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45 (3): 302.
26. Herrmann G., Yang L., Wu H. et al. Colistin-tobramycin combinations are superior to monotherapy concerning the killing of biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Infect. Dis.* 2010; 202 (10): 1585–1592.
27. Haagen J. A., Klausen M., Ernst R. K. et al. Differentiation and distribution of colistin- and sodium dodecyl sulfate-tolerant cells in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J. Bacteriol.* 2007; 189 (1): 28–37.
28. Tolker-Nielsen T., Hoiby N. Extracellular DNA and F-actin as targets in antibiofilm cystic fibrosis therapy. *Future Microbiol.* 2009; 4 (6): 645–647.
29. Michalopoulos A., Fotakis D., Virtzili S. et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir. Med.* 2008; 102 (3): 407–412.
30. Michalopoulos A., Papadakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. *Infection* 2010; 38 (2): 81–88.
31. Palmer L. B., Smaldone G. C., Chen J. J. et al. Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2008; 36 (7): 2008–2013.
32. Ghannam D. E., Rodriguez G. H., Raad I. I., Safdar A. Inhaled aminoglycosides in cancer patients with ventilator-associated Gram-negative bacterial pneumonia: safety and feasibility in the era of escalating drug resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009; 28 (3): 253–259.
33. Hallal A., Cohn S. M., Namias N. et al. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Surg. Infect (Larchmt)* 2007; 8 (1): 73–82.
34. Polovnikov S. G., Kuzovlev A. N., Ilyichev A. N. Experience in using inhaled tobramycin in the treatment of severe nosocomial pneumonia. *Pulmonologiya «(In Rus.)»* 2011; 2: 109–112.
35. Chuchalin A. G. (Ed.) Nosocomial pneumonia in adults. National Guidelines. Moscow: 2009.
36. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and bronchoscopic «blind» bronchoalveolar lavage fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 43 (5 Pt 1): 1121–1129.
37. Moroz V. V., Golubev A. M. Principles in the diagnosis of early manifestations of acute lung injuries. *Obshchaya Reanimatologiya «(In Rus.)»* 2006; II (4): 5–7.
38. Moroz V. V., Golubev A. M. Classification of acute respiratory distress syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya «(In Rus.)»* 2007; III (5–6): 7–9.
39. Kuzovlev A. N., Moroz V. V., Golubev A. M. et al. Diagnosis of acute respiratory distress syndrome in nosocomial pneumonia. *Obshchaya Reanimatologiya «(In Rus.)»* 2009; V (6): 5–12.
40. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101 (6): 1644–1655.
41. Beloborodova N. V., Bairamov I. T. Role of microbial communities or biofilms in cardiosurgery. *Antibiotiki i Khimioterapiya «(In Rus.)»* 2008; 53 (11–12): 44–59.
42. Beloborodova N. V. Clinical value of microbial biofilms. *Rossiyskiye Meditsinskiye Vesti «(In Rus.)»* 2010; XV (4): 68–72.

Поступила 28.02.12

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Национальный Совет по реанимации совместно со Словацким обществом анестезиологии и интенсивной медицины с 12 по 19 мая 2012 года проводят 10-й ежегодный международный симпозиум на тему: «Критические состояния: патогенез, диагностика, лечение». На симпозиуме планируется обсуждение механизмов развития, вопросов ранней диагностики, клиники и лечения критических состояний, результатов морфологических и лабораторных исследований. Симпозиум состоится в Вене, Австрия.

Оргкомитет симпозиума