

УДК 616-035.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma104883>

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНТИБИОТИКИ В ТЕРАПИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ

Т.Е. Гембицкая¹, М.А. Харитонов², А.Г. Черменский¹, А.А. Чугунов², В.П. Кицышин², А.С. Здыбко²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлен анализ современной ситуации в лечении инфекции нижних отделов дыхательных путей при помощи ингаляционных антибиотиков. Рассматриваются сведения о патофизиологии, особенностях возбудителей бронхолегочной инфекции у больных, страдающих муковисцидозом, нозокомиальной пневмонией, хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктазами различной этиологии. Обсуждаются преимущества и место ингаляционных антибиотиков в лечении этой категории больных. Установлено, что острые и хронические инфекционные заболевания нижних дыхательных путей нередко являются причиной тяжелых заболеваний человека и одной из ведущих причин инфекционной летальности во всем мире. Раннее начало адекватной антибактериальной терапии, особенно у больных со склонностью к хронизации воспалительного процесса, улучшает прогноз заболевания. Однако смертность и резистентность возбудителей у данной категории пациентов остаются высокими. Традиционная пероральная или парентеральная антибиотикотерапия не позволяет добиться бактерицидной концентрации в легких. Увеличение дозировок и сочетание антибиотиков повышает вероятность их токсического эффекта, риск суперинфекции и возрастания резистентности, вызывает нежелательные явления. Ингаляции антибиотиков позволяют создавать более высокие концентрации непосредственно в очаге поражения и тем самым эффективно воздействовать на возбудителей инфекционного процесса, одновременно минимизируя потенциальную системную токсичность. Большая площадь поверхности альвеол и тонкий эпителиальный слой обеспечивают благоприятную среду для осаждения ингаляционных лекарственных препаратов. Острая и хроническая грамотрицательная бронхиальная инфекция, вызываемая определенными видами условнопатогенных микроорганизмов, обуславливает хроническое воспаление, которое приводит к ремоделированию воздухоносных путей, повреждению местных защитных механизмов, дальнейшему персистенции респираторных патогенов, формированию полирезистентности к антибиотикам. В этих случаях использование ингаляционных форм антибиотиков имеет существенные преимущества по эффективности действия, стабилизирует функцию легких, снижает частоту госпитализаций, что повышает качество жизни, потребность в системной антибактериальной терапии, уменьшает риск развития побочных явлений, снижает стоимость лечения. Результаты работы могут быть полезны как терапевтам, так и пульмонологам.

Ключевые слова: антибактериальная терапия; бронхоэктазы; грамотрицательная инфекция; ингаляционные антибиотики; муковисцидоз; тяжелая пневмония; нозокомиальная пневмония; синдром Зиверта — Картагенера; хроническая обструктивная болезнь легких.

Как цитировать:

Гембицкая Т.Е., Харитонов М.А., Черменский А.Г., Чугунов А.А., Кицышин В.П., Здыбко А.С. Ингаляционные антибиотики в терапии бронхолегочной инфекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 371–380. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma104883>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma104883>

INHALATION OF ANTIBIOTICS IN THE TREATMENT OF BRONCHOPULMONAL INFECTION

T.E. Gembitskaya¹, M.A. Kharitonov², A.G. Chermensky¹, A.A. Chugunov², V.P. Kitsyshyn², A.S. Zdybko²

¹ First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: An analysis of the current treatment protocol for lower respiratory tract infection using inhaled antibiotics is presented. Information about the pathophysiology and features of pathogens of bronchopulmonary infection in patients suffering from cystic fibrosis, nosocomial pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, and bronchiectasis of various etiologies is considered. The advantages and applications of inhaled antibiotics in the treatment of this category of patients are discussed. It has been established that acute and chronic infectious diseases of the lower respiratory tract are often the cause of severe human diseases and one of the leading causes of infectious mortality worldwide. Early initiation of adequate antibiotic therapy, especially in patients with a tendency to develop chronic inflammation, improves disease prognosis. However, mortality and the resistance of pathogens in this category of patients remain high. Traditional oral or parenteral antibiotic therapy does not achieve bactericidal concentrations in the lungs. Increasing dosages and combining antibiotics increases the likelihood of toxicity, superinfection, and resistance and causes undesirable side effects. Inhalation of antibiotics allows the delivery of higher concentrations directly to the lesion, thereby affecting the causative agents of the infectious process effectively while minimizing potential systemic toxicity. The large surface area of the alveoli and the thin epithelial layer provide a favorable environment for the deposition of inhaled drugs. Acute and chronic gram-negative bronchial infection caused by certain types of opportunistic microorganisms causes chronic inflammation, which leads to airway remodeling, damage to local defense mechanisms, further persistence of respiratory pathogens, and the formation of antibiotic resistance. In these cases, the use of inhaled forms of antibiotics has significant advantages in terms of effectiveness, stabilizing lung function and reducing the frequency of hospitalization, which improves quality of life and the need for systemic antibiotic therapy, reduces the risk of side effects, and reduces the cost of treatment. The results of the work can be useful for both therapists and pulmonologists.

Keywords: antibiotic therapy; bronchiectasis; gram-negative infection; inhaled antibiotics; cystic fibrosis; severe pneumonia; nosocomial pneumonia; Sievert – Kartagener syndrome; chronic obstructive pulmonary disease.

To cite this article:

Gembitskaya TE, Kharitonov MA, Chermensky AG, Chugunov AA, Kitsyshyn VP, Zdybko AS. Inhalation of antibiotics in the treatment of bronchopulmonary infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):371–380. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma104883>

Острые и хронические инфекционные заболевания нижних дыхательных путей нередко являются причиной тяжелых заболеваний человека и одной из ведущих причин инфекционной летальности во всем мире [1]. После открытия и внедрения в клиническую практику антибиотиков ситуация кардинально изменилась в положительную сторону на длительный промежуток времени, однако в дальнейшем появились проблемы, связанные с изменчивостью генетических свойств микроорганизмов. Основными возбудителями в современных условиях все чаще становятся грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, резистентные к большинству антибиотиков, или их ассоциации. Соблюдение принципов рациональной антибиотикотерапии в лечении острых и особенно хронических тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей, является обязательным. Раннее начало адекватной антибактериальной терапии, особенно у больных со склонностью к хронизации воспалительного процесса, улучшает прогноз заболевания, однако смертность и резистентность возбудителей у этой категории пациентов остаются высокими. Традиционная пероральная или парентеральная антибиотикотерапия не позволяет добиться бактерицидной концентрации в легких. Увеличение дозировок и сочетание антибиотиков повышает вероятность их токсического эффекта, риск суперинфекции и возрастания резистентности, вызывает нежелательные явления. Поэтому закономерно возникает необходимость в создании как новых антибактериальных препаратов, так и альтернативных путей их доставки в очаг поражения (легкие), что может гарантировать эффективность лечения за счет высокой концентрации в очаге поражения и безопасность — за счет отсутствия системных эффектов.

Концепция доставки терапевтических веществ непосредственно в дыхательные пути существует давно. Однако слово «аэрозоль» было предложено только в 1932 г. на основании сочетания английского «aer», означающего «воздух», и «sol», что значит «решение» [2]. В конце 1950-х гг. возникли попытки создания аэрозольной формы неомицина, полимиксина и пенициллина для лечения пациентов, больных пневмонией, но препараты не смогли использовать из-за отсутствия надежных устройств для ингаляций. Тем не менее идея подобной доставки антибиотиков продолжала развиваться, и технологические достижения, произошедшие в конце 1990-х и 2000-х гг., привели к внедрению в практику колимицина и тобрамицина, специально изготовленных для ингаляций у пациентов, страдающих муковисцидозом (МВ). С этого времени интерес к применению ингаляционных форм антибактериальных препаратов в лечении инфекционных заболеваний легких неуклонно растет. Расширен спектр заболеваний, при которых используются ингаляционные формы антибиотиков, это — бронхоэктазы (БЭ), специально выделяются немукковисцидозные БЭ, БЭ при хронической обструктивной болезни легких, дефектах

мукоцилиарного клиренса, при аутоиммунных заболеваниях, при тяжелой нозокомиальной пневмонии, болезни «трансплантат против хозяина» и т. д. [3].

Каковы преимущества ингаляционного введения антибиотиков перед системным (внутривенным, внутримышечным, пероральным) или эндобронхиальным? Хорошо известно, что для эффективной антибактериальной терапии требуется адекватная концентрация препарата в целевом месте инфекции [4]. Для доставки препарата в нижние дыхательные пути в достаточных концентрациях при внутривенном или пероральном применении необходимо систематически вводить высокие, нередко токсичные дозы лекарств. Ингаляции антибиотиков позволяют создавать более высокие концентрации непосредственно в очаге поражения и, тем самым, эффективно воздействовать на возбудителей инфекционного процесса, одновременно минимизируя потенциальную системную токсичность [5]. Большая площадь поверхности альвеол (100 м²) и тонкий эпителиальный слой (0,2–0,7 мкм) обеспечивают благоприятную среду для осаждения ингаляционных лекарственных препаратов.

Ингаляционные антибиотики в лечении муковисцидоза. Муковисцидоз относится к редким (орфанным) болезням. Система организации помощи пациента, страдающим муковисцидозом, в Российской Федерации (РФ), обеспечивающая эффективную терапию легочной инфекции, значительно увеличила продолжительность жизни пациентов. Однако в настоящее время ведущей причиной смерти этих больных является прогрессирующая дыхательная недостаточность.

Самым частым возбудителем, вызывающим хроническое воспаление дыхательной системы у больных МВ, является синегнойная палочка — *Ps. aeruginosa* [6]. Международными согласительными документами (Стандарты лечения Европейского респираторного общества) и Национальным консенсусом («Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», 2016) предложены схемы лечения больных при первичном, интермиттирующем и хроническом высеве *Ps. aeruginosa*. Традиционным методом борьбы с хронической инфекцией *Ps. aeruginosa* до недавнего времени было проведение регулярных курсов парентеральной антибактериальной терапии. В последние годы от такой тактики лечения стали отказываться, заменяя или дополняя ее современными и менее инвазивными методами. Практически во все схемы лечения введены ингаляционные формы ограниченного числа антибиотиков (колистиметат натрия, тобрамицин, азтреонам) [7]. Эти формы лекарственных препаратов имеют иную осмолярность, кислотность и не содержат консервантов в отличие от растворов для парентерального использования.

Впервые ингаляционный раствор тобрамицина был зарегистрирован в РФ в 2009 г. (препарат «Брамитоб» фирмы «Къези Фармасьютикалс» и препарат «Тоби» фирмы «Новартис Фарма»), затем появилась инновационная

форма тобрамицина в виде сухого порошка — «Тоби Подхалер». Позже включен в схемы терапии ингаляционный колистин. Длительная ингаляционная терапия антисинегнойными препаратами входит в стандарты лечения муковисцидоза.

По данным Национального регистра 2016 г. больных муковисцидозом в РФ (в регистр включены 3049 больных МВ), такое лечение в 2016 г. получали 47,6% больных МВ. Использование перечисленных препаратов в схемах лечения больных МВ положительно отразилось на выживаемости больных. Так, ожидаемая продолжительность жизни пациентов, страдающих МВ, в РФ в 2016 г. увеличилась в сравнении с 2011 г. с 42,75 до 55,45 года. Доказано, что ингаляционная антибактериальная терапия стабилизирует функцию легких, снижает частоту госпитализаций, что повышает качество жизни, потребность в системной антибактериальной терапии, уменьшает риск развития побочных явлений, снижает стоимость лечения [8].

До недавнего времени возрастное ограничение для применения ингаляционного тобрамицина составляло 6 лет. Это положение пересмотрено, и доказана безопасность ингаляций 300 мг тобрамицина у детей от 6 месяцев до 6 лет [9]. Продемонстрированы преимущества ингаляций тобрамицина перед системным применением ципрофлоксацина у детей, больных МВ с синегнойной инфекцией [10, 11]. Наконец, исследование 2018 г. с использованием ингаляционного тобрамицина у 51 пациента от 3 месяцев до 7 лет с острой колонизацией синегнойной палочки доказало высокую эффективность и безопасность препарата [12].

В РФ недавно была зарегистрирована еще одна ингаляционная форма тобрамицина: «Тобрамицин-Гобби» производства «Гобби Новаг С.А.», Аргентина. В иностранной литературе нам не удалось отыскать исследований, посвященных этому препарату. В отечественной литературе опубликовано небольшое число работ, в которых авторы делятся собственным опытом его применения. Хронологически первым было сообщение петербургских врачей, которые отметили неэффективность применения «Тобрамицина-Гобби» у 3 больных МВ с синегнойной инфекцией [13]. Коллективом московских авторов опубликована статья, в которой сравнивалось антибактериальное действие растворов «Тобрамицин-Гобби» и «Тоби». В работе использовались 75 штаммов из коллекции Государственного научного центра по антибиотикам и эталонные штаммы *S. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*. Было показано, что обе лекарственные формы идентичны по спектру антибактериального действия. Также было проанализировано применение «Тобрамицина-Гобби» у 30 пациентов МВ в возрасте 6–17 лет. Переносимость ингаляций была признана удовлетворительной. На фоне терапии частота персистенции *Ps. aeruginosa* и элиминации возбудителя была одинаковой, но этот результат следует рассматривать, учитывая различные комбинации системной и ингаляционной терапии. Приведено описание 3 детей, получавших

«Тобрамицин-Гобби» с положительным эффектом [14]. Статьи из региональных центров, содержат небольшое число наблюдений пациентов, ингалировавших тобрамицин-гобби, в целом с положительными результатами лечения [15, 16].

Таким образом, говорить о полном соответствии «Тобрамицина-Гобби» его оригинальному аналогу нет достаточных оснований, но идет накопление сведений о новом ингаляционном антибиотике в нашей стране.

В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе стала обсуждаться тема применения неофициальных парентеральных препаратов для ингаляционного введения [17] (например, для терапии колонизации *V. ceratia*).

Ингаляционные антибиотики в лечении немукковисцидозных бронхоэктазов. Бронхоэктазы — патологический процесс, который сопровождается деструкцией и дилатацией стенки бронха, нарушением мукоцилиарного клиренса, обусловленный повторными обострениями бактериальной инфекции. Согласно современным представлениям, в более чем 33% случаев появление БЭ связано с респираторными инфекциями, в 2–4% — с МВ, другими генетическими и/или врожденными болезнями, но в 30–53% природа их остается неустановленной [18]. В некоторых зарубежных работах, желая подчеркнуть, что описываемые БЭ не являются проявлением МВ, их выделяют в группу немукковисцидозных БЭ. Организация помощи и лечение пациентов, страдающих БЭ, аналогичны лечению пациентов, страдающих легочной формой МВ, и включают в себя применение антибиотиков, с учетом этиологии воспалительного процесса, иммунизации, надлежащей гигиены дыхательных путей. Было показано, что пациенты, страдающие БЭ без МВ, преимущественно инфицированы *Ps. aeruginosa*, *H. influenzae* [19–21]. Хроническая инфекция *Ps. aeruginosa*, согласно большим наблюдениям, встречается у 33% пациентов, страдающих БЭ, коррелирует со сниженной функцией легких, низким качеством жизни и более частыми госпитализациями. В нескольких сообщениях оценивалась эффективность ингаляционного тобрамицина у больных, страдающих БЭ без МВ, с наличием хронической инфекции *Ps. aeruginosa* [22, 23]. По сравнению с МВ ингаляционный тобрамицин вызвал стойкое улучшение легочной функции, уменьшение колонизации микроорганизмов и снизил риск обострений. М.С. Pasteur, D. Bilton, A.T. Hill [24] указывают на эффективность ингаляционного тобрамицина в лечении пациентов, страдающих БЭ без МВ. Именно поэтому рекомендации по лечению БЭ с применением ингаляционных форм антибиотиков приводятся в испанских и британских стандартах терапии [25, 26].

Ингаляционные антибиотики в лечении госпитальной пневмонии. Нозокомиальная пневмония является основной причиной смерти от внутрибольничных заболеваний. Хотя пути распространения инфекционных агентов при нозокомиальной пневмонии идентичны таковым

при внебольничной пневмонии, пациенты, пребывающие в стационаре и получающие массивную, в ряде случаев иммуносупрессивную, терапию, подвергаются более высокому риску воздействия ряда отрицательных факторов. Эндотрахеальная трубка у интубированного пациента является важным фактором риска развития пневмонии, обеспечивая прямой путь проникновения бактерий в нижние дыхательные пути, минуя защитные механизмы верхних, при этом ведущую роль играет ухудшение мукоцилиарного клиренса. У пациентов, страдающих нозокомиальной пневмонией, введение противомикробных препаратов в виде ингаляций непосредственно в дыхательные пути обеспечивает эффективность лечения без каких-либо токсических осложнений [27].

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) является наиболее тяжелой формой нозокомиальной пневмонии, поэтому значительное число исследований ингаляционных антибиотиков проведены у пациентов, страдающих ВАП. ВАП развивается приблизительно у 30% пациентов, которые получают искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) более 48 ч, и увеличивает риск смертности в 2,5 раза [28, 29]. Наиболее распространенные грамотрицательные микроорганизмы — *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus spp.* и *Enterobacter spp.*, выделяются чаще у больных с поздним началом ВАП (более 7 дней после начала ИВЛ) [30, 31]. Эти бактерии формируют биопленки, что препятствует действию антибиотиков. Субингибирующие концентрации антибиотиков индуцируют образование и пролиферацию биопленки [32]. Сама трахеостомическая трубка является важной мишенью для ингаляционных противомикробных препаратов, так как часто является резервуаром для формирования микробной биопленки [33]. Высокие концентрации, достигаемые в проксимальных дыхательных путях, вместе с небольшими размерами частиц ингаляционных агентов могут способствовать улучшению проникновения лекарственных препаратов в биопленки. Сказанное выше является основанием для использования ингаляционных антибиотиков для профилактики и лечения ВАП. В метаанализе существующей литературы отмечено значительное снижение частоты ВАП у пациентов, получавших ингаляционные антибиотики с профилактической целью [34].

В последние годы опубликовано несколько проспективных, ретроспективных, многоцентровых, рандомизированных исследований эффективности действия ингаляционных антибиотиков при ВАП. Они демонстрируют однонаправленные результаты клинического преимущества и микробной эрадикации комбинированной терапии ингаляционными и вводимыми в вену антибиотиками над системной монотерапией. Доказано, что эффект лечения только ингаляционным колистином (монотерапия) не отличается от комбинированной системной и ингаляционной терапии (благоприятные клинические и микробиологические результаты зафиксированы у 67% пациентов, получавших ингаляции колистина по сравнению

с 68% пациентов, получавших ингаляционный колистин и внутривенные аминогликозиды). Кроме того, у 57% больных, лечившихся ингаляционным колистином, отмечены благоприятные клинические и микробиологические результаты, зафиксирована эрадикация синегнойной палочки [35, 36]. Не отмечено увеличения частоты осложнений в группе больных, получавших ингаляции колистина.

Убедительные результаты получены при проведении одноцентрового когортного исследования, в котором сравнивались исходы заболевания 93 пациентов, страдающих ВАП, получавших комплексную терапию системными антибиотиками в сочетании с ингаляционными антибиотиками ($n = 19$), либо 150 мг колистина для ингаляций 2 раза в день, или 300 мг тобрамицина для ингаляций 2 раза в день, по сравнению с пациентами, которые не получали ингаляционных антибиотиков [37]. Итоги исследования показали, что 74 пациента в контрольной группе имели более длительную ИВЛ ($18,9 \pm 15,9$ дня против $38,4 \pm 32,4$ дня; $p < 0,001$), и пребывание в больнице ($39 \pm 42,5$ дней против $58,3 \pm 33,4$ дня, $p = 0,001$). Смертность была существенно меньше в группе больных, получавших ингаляционный антибиотик (0 против 17,6%; $p = 0,063$).

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании II фазы пациентов, страдающих грамотрицательной нозокомиальной пневмонией (в том числе ВАП), частота излечения больных в группе получавших ингаляции амикацина по 400 мг 1 или 2 раза в день в дополнение к стандартной системной терапии, по сравнению с группой получавших плацебо, составила 93,8 против 87,5% ($p = 0,467$). При этом пиковые концентрации амикацина были в 800 раз выше в аспиратах трахеи, чем в плазме, и в 4000 раз превышали концентрации, достигнутые в легких после внутривенного введения препарата [38]. Широко используемым ингаляционным антибиотиком для лечения нозокомиальных пневмоний, вызванных грамотрицательной инфекцией, был и остается колистин. В ретроспективном когортном исследовании проанализированы пациенты, страдающие ВАП, вызванной чувствительными к колистину *A. baumannii*, *Ps. aeruginosa* или *K. pneumoniae* [39], которым назначали колистин в виде ингаляций и внутривенно или только колистин в вену ($n = 104/104$).

Результаты лечения были достоверно лучше в группе, получавшей комбинированную терапию колистином (69,2 по сравнению с 54,8%; $p = 0,03$). Скорость микробиологической эрадикации в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, была на 13,4% выше, чем в группе, получавшей препарат только внутривенно ($p = 0,08$). I.P. Korbila et al. [40] указывают, что в ретроспективном когортном исследовании групп пациентов, страдающих ВАП, получавших внутривенный колистин ($n = 40$) и ингаляционный колистин с внутривенно введенным колистином ($n = 78$), при многовариантном анализе введение ингаляционного колистина было единственным

независимым предиктором для лечения ВАП (отношение шансов [OR] 2,53; 95% доверительный интервал [CI] 1,11–5,76).

В систематическом обзоре и метаанализе проанализированы данные об эффективности и безопасности схем лечения ингаляционным колистином и колистином, вводимым внутривенно, по сравнению с лечением только внутривенными инфузиями колистина у пациентов, страдающих нозокомиальной пневмонией, вызванной грамотрицательными патогенами [41]. Получены данные о преимуществе назначения инфузии колистина в сочетании с ингаляционным колистином по сравнению с мононазначением колистина внутривенно (OR 1,81; 95% ДИ (1,30–2,53); $p = 0,0005$). Отмечена меньшая частота осложнений и более низкая летальность у больных, которые получали комбинированную терапию колистином (OR 0,69; 95% ДИ (0,50–0,95); $p = 0,02$).

Таким образом, доказано положительное влияние ингаляционного колистина в сочетании с внутривенным введением на клиническое течение, излечение, эрадикацию патогенов и снижение летальности по сравнению со схемой, включающей только внутривенный колистин. В группе комбинированного приема колистина не было отмечено увеличения числа токсических осложнений [42].

Проведенные исследования показывают, что комбинированное введение колистина эффективно у 50% пациентов даже с учетом более высокой исходной тяжести заболевания. Упомянутый показатель клинической эффективности сравним с результатами лечения пневмонии, вызванной *Ps. aeruginosa*, внутривенным введением пиперациллина, имипенем-циластатина и ципрофлоксацина [43].

В отечественной литературе встречаются немногочисленные публикации, посвященные лечению нозокомиальной пневмонии ингаляционными антибиотиками. Есть сообщение об использовании ингаляционного тобрамицина («Брамитоб» фирмы «Къези Фармацевтичи»,

Италия) в составе комплексной антибактериальной терапии у 10 больных ВАП с положительным результатом. Опубликованы наблюдения 13 детей, находившихся на ИВЛ по различным причинам, с последующим развитием пневмонии. У 11 детей на фоне комплексной антибактериальной терапии системным антибиотиком и ингаляционным тобрамицином была получена эрадикация *Ps. aeruginosa* (при этом у 4 детей проводилась монотерапия брамитобом) [44, 45].

Таким образом, острая и хроническая грамотрицательная бронхиальная инфекция, вызываемая определенными видами условно патогенных микроорганизмов, обуславливает хроническое воспаление, которое приводит к ремоделированию воздухоносных путей, повреждению местных защитных механизмов, дальнейшему персистенции респираторных патогенов, формированию полирезистентности к антибиотикам [46, 47]. В этих случаях использование ингаляционных форм антибиотиков имеет существенные преимущества по эффективности действия, стабилизирует функцию легких, снижает частоту госпитализаций, что повышает качество жизни, потребность в системной антибактериальной терапии, уменьшает риск развития побочных явлений, снижает стоимость лечения [48].

Использование ингаляционного тобрамицина — «Тобрамицина-Гобби», по данным большинства авторов, не приводит к прогрессированию клинического состояния и снижению параметров функции дыхания пациентов. По положительному эффекту действие «Тобрамицина-Гобби» сопоставимо с действием «Брамитоба» и «Тоби Подхайлер», однако ограниченное число наблюдений диктует дальнейшее изучение эффективности этого препарата. Считаем целесообразным использовать уже имеющийся опыт лечения ингаляционными антибиотиками больных, страдающих грамотрицательными легочными инфекциями, шире применять их, включать в клинические рекомендации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Xu J., Murphy S.L., Kochanek K.D., Bastian B.A. Deaths: Final Data for 2013. National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics // National Vital Statistics System. 2016. Vol. 64, No. 2. P. 1–119.
- Aiache I.M. Aerosol therapy in France // J Aerosol Med. 1990. Vol. 3, No. 2. P. 85–120. DOI: 10.1089/jam.1990.3.85
- Spellberg B., Blaser M., Guidos R.J., et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives // Clin Infect Dis. 2011. Vol. 52, No. 5. P. 397–428. DOI: 10.1093/cid/cir153
- Ambrose P.G., Bhavnani S.M., Ellis-Grosse E.J., Drusano G.L. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations in the design of hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia studies: look before you leap! // Clin Infect Dis. 2010. Vol. 51, No. 1. P. 103–110. DOI: 10.1086/653057
- Le J., Ashley E.D., Neuhauser M.M., et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria // Pharmacotherapy. 2010. Vol. 30, No. 6. P. 562–584. DOI: 10.1592/phco.30.6.562
- Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.П., и др. Эпидемиологические особенности хронической легочной инфекции у больных с хронической инфекцией легких. Муковисцидоз // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16, № 6. С. 5–13. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-6-5-13
- Капранов Н.И. Фармакотерапия муковисцидоза: ингаляционные антибиотики // Медицинский совет. 2013. № 11. С. 62–69.
- Черменский А.Г., Гембицкая М.Е. Использование ингаляционного тобрамицина у больных муковисцидозом // Терапевтический архив. 2010. Т. 82, № 8. С. 76–78.
- Gibson R.L., Emerson J., McNamara S., et al. Significant Microbiological Effect of Inhaled Tobramycin in Young Children with Cystic Fibrosis // Am J Respir Crit Care Med. 2003. Vol. 167, No. 6. P. 841–849. DOI: 10.1164/rccm.200208-8550C

10. Treggiari M.M., Retsch-Bogart G., Mayer-Hamblett N., et al. Comparative Efficacy and Safety of Four Randomized Regimens to Treat Early *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Children with Cystic Fibrosis // *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011. Vol. 165, No. 9. P. 847–856. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.136
11. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. Синегнойная инфекция в детском возрасте: современное состояние проблемы // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016. Т. 95, № 4. С. 187–197.
12. Ratjen F., Moeller A., McKinney M.L., et al. Early study group. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study // *J Cyst Fibros*. 2019. Vol. 18, No. 1. P. 78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002
13. Орлов А.В., Никитина М.И., Игнатьева М.Н., Хват С.В. Опыт применения тобрамицина для ингаляций у детей с муковисцидозом // *Педиатрическая фармакология*. 2012. Т. 9, № 1. С. 125–126. DOI: 10.15690/pf.v9i1.176
14. Горинова Ю.В., Симонова О.И., Лазарева А.В., и др. Опыт длительного применения ингаляций раствора тобрамицина при хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом // *Российский педиатрический журнал*. 2015. Т. 18, № 3. С. 50–53.
15. Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., и др. Клиническая значимость микробиоты легких и опыт ингаляционной антибактериальной терапии у детей Омского центра муковисцидоза (серия случаев) // *Педиатрическая фармакология*. 2018. Т. 15, № 2. С. 121–128. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1868
16. Голубцова О.И., Горинова Ю.В., Краснов М.В., и др. Опыт применения ингаляционного тобрамицина при хронической синегнойной палочке у детей с муковисцидозом в Чувашской Республике // *Практическая пульмонология*. 2017. № 3. С. 40–45.
17. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Капранов Н.И., и др. Консенсус «Муковисцидоз: определение, критерии диагностики, терапия» раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» // *Педиатр*. 2016. Т. 7, № 1. С. 80–96. DOI: 10.17816/PED7180-96
18. Maselli D.J., Amalakuhan B., Keyt H., Diaz A.A. Suspecting non-cystic fibrosis bronchiectasis: What the busy primary care clinician needs to know // *Int J Clin Pract*. 2017. Vol. 71, No. 2. ID e12924. DOI: 10.1111/ijcp.12924
19. Rubin B.K. Overview of cystic fibrosis and non-CF bronchiectasis // *Semin Respir Crit Care Med*. 2003. Vol. 24, No. 6. P. 619–628. DOI: 10.1055/s-2004-815658
20. Tunney M.M., Einarsson G.G., Wei L., et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation // *Am J Respir Crit Care Med*. 2013. Vol. 187, No. 10. P. 1118–1126. DOI: 10.1164/rccm.201210-1937OC
21. King P.T., Holdsworth S.R., Freezer N.J., et al. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis // *Respir Med*. 2007. Vol. 101, No. 8. P. 1633–1638. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.03.009
22. Bilton D., Henig N., Morrissey B., Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis // *Chest*. 2006. Vol. 130, No. 5. P. 1503–1510. DOI: 10.1378/chest.130.5
23. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А. Первый опыт использования небулизированного тобрамицина при обострении бронхоэктазов // *Пульмонология*. 2011. № 4. С. 133–138. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-4-133-138
24. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T., British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis // *Thorax*. 2010. Vol. 65, No. 1. P. 11–58. DOI: 10.1136/thx.2010.136119
25. Vendrell M., Muñoz G., de Gracia J. Evidence of inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis bronchiectasis // *Open Respir Med J*. 2015. Vol. 9. P. 30–36. DOI: 10.2174/1874306401509010030
26. Vendrell M., de Gracia J., Olveira C., et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. SEPAR // *Archivos de bronconeumologia*. 2008. Vol. 44, No. 11. P. 629–640. DOI: 10.1157/13128330
27. Ioannidou E., Siempos I.I., Falagas M.E. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis // *J Antimicrob Chemother*. 2007. Vol. 60, No. 6. P. 1216–1226. DOI: 10.1093/jac/dkm385
28. Melsen W.G., Rovers M.M., Groenwold R.H.H., et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies // *The Lancet. Infectious diseases*. 2013. Vol. 13, No. 8. P. 665–671. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70081-1
29. Zampieri F.G., Nassar A.P. Jr, Gusmao-Flores D., et al. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care*. 2015. Vol. 19, No. 1. ID 150. DOI: 10.1186/s13054-015-0868-y
30. Rello J., Ollendorf D.A., Oster G., et al. VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database // *Chest*. 2002. Vol. 122, No. 6. P. 2115–2121. DOI: 10.1378/chest.122.6.2115
31. Trouillet J.-L., Chastre J., Vuagnat A., et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria // *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Vol. 157, No. 2. P. 531–539. DOI: 10.1164/ajrccm.157.2.9705064
32. Hoffman L.R., D'Argenio D.A., MacCoss M.J., et al. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation // *Nature*. 2005. Vol. 436. P. 1171–1175. DOI: 10.1038/nature03912
33. Adair C., Gorman S., Byers L., et al. Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulised gentamicin // *Intensive Care Med*. 2002. Vol. 28. P. 426–431. DOI: 10.1007/s00134-002-1223-8
34. Falagas M.E., Siempos I.I., Bliziotis I.A., Michalopoulos A. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials // *Crit Care*. 2006. Vol. 10. ID R123. DOI: 10.1186/cc5032
35. Lu Q., Luo R., Bodin L., et al. Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* // *Anesthesiology*. 2012. Vol. 117, No. 6. P. 1335–1347. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827515de
36. Kwa A.L.H., Loh C.S., Low J.G.H., et al. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* // *Clin Infect Dis*. 2005. Vol. 41, No. 5. P. 754–757. DOI: 10.1086/432583
37. Arnold H.M., Sawyer A.M., Kollef M.H. Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia // *Respir Care*. 2012. Vol. 57, No. 8. P. 1226–1233. DOI: 10.4187/respcare.01556
38. Niederman M.S., Chastre J., Corkery K., et al. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically

ventilated patients with Gram-negative pneumonia // *Intensive Care Med.* 2012. Vol. 38. P. 263–271. DOI: 10.1007/s00134-011-2420-0

39. Tumbarello M., De Pascale G., Trearichi E.M., et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria // *Chest.* 2013. Vol. 144, No. 6. P. 1768–1775. DOI: 10.1378/chest.13-1018

40. Korbila I.P., Michalopoulos A., Rafailidis P.I., et al. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study // *Clin Microbiol Infect. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2010. Vol. 16, No. 8. P. 1230–1236. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x

41. Bogovic T.Z., Tomasevic B., Budimir A., et al. Inhalation plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for treatment of ventilator associated pneumonia // *Signa Vitae.* 2014. Vol. 9. P. 29–33.

42. Liu D., Zhang J., Liu H.-X., et al. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis // *Int J Antimicrob Agents.* 2015. Vol. 46, No. 6. P. 603–609. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.01

43. Linden P.K., Paterson D.L. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia // *Clin Infect Dis.* 2006. Vol. 43, No. 2. P. 89–94. DOI: 10.1086/504485

44. Половников С.Г., Кузовлев А.Н., Ильичев А.Н. Опыт использования ингаляционного тобрамицина при лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии // *Пульмонология.* 2011. Т. 2, № 8. С. 109–112. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-109-112

45. Петрова С.И., Панютина Я.В., Пешехонова Ю.В., и др. Использование ингаляционного тобрамицина у детей с хроническими заболеваниями дыхательных путей и носительством синегнойной инфекции // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2012. Т. 9, № 2. С. 64–68.

46. Салухов В.В., Крюков Е.В., Харитонов М.А., и др. Тройная терапия в едином ингаляторе при хронической обструктивной болезни легких: клинические исследования и клиническое наблюдение (реальная практика) // *Медицинский Совет.* 2021. № 16. С. 174–184. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-174-184

47. Иванов И.М., Ивченко Е.В., Юдин М.А., и др. Аспекты применения лекарственных препаратов для ингаляций на догоспитальном этапе медицинской эвакуации // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2021. Т. 23, № 4. С. 247–256. DOI: 10.17816/brmma58989

48. Парфенов С.А., Боровков Е.Ю., Шагвалиев А.Г., и др. Современные направления профилактики внебольничной пневмонии у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву // *Антибиотики и химиотерапия.* 2018. Т. 63, № 1–2. С. 38–43.

REFERENCES

1. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Bastian BA. Deaths: Final Data for 2013. National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. *National Vital Statistics System.* 2016;64(2):1–119.

2. Aiache IM. Aerosol therapy in France. *J Aerosol Med.* 1990;3(2):85–120. DOI: 10.1089/jam.1990.3.85

3. Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):397–428. DOI: 10.1093/cid/cir153

4. Ambrose PG, Bhavnani SM, Ellis-Grosse EJ, Drusano GL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations in the design of hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia studies: look before you leap! *Clin Infect Dis.* 2010;51(1):103–110. DOI: 10.1086/653057

5. Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. *Pharmacotherapy.* 2010;30(6):562–584. DOI: 10.1592/phco.30.6.562

6. Shaginyan IA, Chernukha MYu, Avetisyan LR, et al. Epidemiological Features of Chronic Lung Infection in Patients with Cystic Fibrosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;16(6):5–13. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-6-5-13

7. Kapranov NI. Pharmacotherapy of cystic fibrosis: inhaled antibiotics. *Medical council.* 2013;(11):62–69. (In Russ.).

8. Chermensky AG, Gembitskaya ME. Use of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2010;82(8):76–78. (In Russ.).

9. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, et al. Significant Microbiological Effect of Inhaled Tobramycin in Young Children with

Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(6):841–849. DOI: 10.1164/rccm.200208-8550C

10. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, et al. Comparative Efficacy and Safety of Four Randomized Regimens to Treat Early Pseudomonas aeruginosa Infection in Children with Cystic Fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(9):847–856. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.136

11. Kondrateva EI, Loshkova EV, Chernuha MY, Shaginyan IA. Pseudomonas infection in childhood: current state of the problem. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2016;95(4):187–197. (In Russ.).

12. Ratjen F, Moeller A, McKinney ML, et al. Early study group. Eradication of early P. aeruginosa infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study. *J Cyst Fibros.* 2019;18(1):78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002

13. Orlov AV, Nikitin MI, Ignatiev MN, Khvat SV. Experience of the use of tobramycin for inhalation in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pharmacology.* 2012;9(1):125–126. (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v9i1.176

14. Gorinova YuV, Simonova OI, Lazareva AV, et al. Experience of the sustainable use of inhalations of tobramycin solution in chronic pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. *Russian pediatric journal.* 2015;18(3):50–53. (In Russ.).

15. Pavlinova EB, Mingairova AG, Safonova TI, et al. Clinical Significance of Lung Microbiota and Experience of the Inhaled Antibacterial Therapy in Children of the Omsk Cystic Fibrosis Center (Case Series). *Pediatric Pharmacology.* 2018;15(2):121–128. (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v15i2.1868

16. Golubtsova OI, Gorinova YuV, Krasnov MV, et al. Inhaled tobramycin for the treatment of chronic pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis in the Chuvash Republic. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017;(3):40–45. (In Russ.).
17. Shaginyan IA, Chernukha MY, Kapranov NI, et al. Consensus «Cystic Fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment» Section «Microbiology and Epidemiology of chronic respiratory infections in cystic fibrosis». *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(1):80–96. (In Russ.). DOI: 10.17816/PED7180-96
18. Maselli DJ, Amalakuhan B, Keyt H, Diaz AA. Suspecting non-cystic fibrosis bronchiectasis: What the busy primary care clinician needs to know. *Int J Clin Pract*. 2017;71(2):e12924. DOI: 10.1111/ijcp.12924
19. Rubin BK. Overview of cystic fibrosis and non-CF bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003;24(6):619–628. DOI: 10.1055/s-2004-815658
20. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1118–1126. DOI: 10.1164/rccm.201210-1937OC
21. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, et al. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101(8):1633–1638. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.03.009
22. Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gottfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of Pseudomonas aeruginosa infection in adult bronchiectasis. *Chest*. 2006;130(5):1503–1510. DOI: 10.1378/chest.130.5
23. Avdeev SN, Karchevskaya NA. First experience of using nebulized tobramycin in patients with acute exacerbation of bronchiectasis. *Pulmonologiya*. 2011;(4):133–138. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-4-133-138
24. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65(1):11–58. DOI: 10.1136/thx.2010.136119
25. Vendrell M, Muñoz G, de Gracia J. Evidence of inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Open Respir Med J*. 2015;9:30–36. DOI: 10.2174/1874306401509010030
26. Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, et al. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. *Archivos de bronconeumologia*. 2008;44(11):629–640. (In Span.) DOI: 10.1157/13128330
27. Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(6):1216–1226. DOI: 10.1093/jac/dkm385
28. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *The Lancet. Infectious diseases*. 2013;13(8):665–671. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70081-1
29. Zampieri FG, Nassar AP Jr, Gusmao-Flores D, et al. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19(1):150. DOI: 10.1186/s13054-015-0868-y
30. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002;122(6):2115–2121. DOI: 10.1378/chest.122.6.2115
31. Trouillet J-L, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):531–539. DOI: 10.1164/ajrccm.157.2.9705064
32. Hoffman LR, D'Argenio DA, MacCoss MJ, et al. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. *Nature*. 2005;436:1171–1175. DOI: 10.1038/nature03912
33. Adair C, Gorman S, Byers L, et al. Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulised gentamicin. *Intensive Care Med*. 2002;28:426–431. DOI: 10.1007/s00134-002-1223-8
34. Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, Michalopoulos A. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. *Crit Care*. 2006;10:R123. DOI: 10.1186/cc5032
35. Lu Q, Luo R, Bodin L, et al. Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii. *Anesthesiology*. 2012;117(6):1335–1347. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827515de
36. Kwa ALH, Loh CS, Low JGH, et al. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):754–757. DOI: 10.1086/432583
37. Arnold HM, Sawyer AM, Kollef MH. Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2012;57(8):1226–1233. DOI: 10.4187/respcare.01556
38. Niederman MS, Chastre J, Corkery K, et al. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med*. 2012;38:263–271. DOI: 10.1007/s00134-011-2420-0
39. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest*. 2013;144(6):1768–1775. DOI: 10.1378/chest.13-1018
40. Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, et al. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2010;16(8):1230–1236. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x
41. Bogovic TZ, Tomasevic B, Budimir A, et al. Inhalation plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for treatment of ventilator associated pneumonia. *Signa Vitae*. 2014;9:29–33.
42. Liu D, Zhang J, Liu H-X, et al. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(6):603–609. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.01
43. Linden PK, Paterson DL. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2006;43(2):89–94. DOI: 10.1086/504485
44. Polovnikov SG, Kuzovlev AN, Ilyichev AN. An experience of administration of inhaled tobramycin in severe nosocomial pneumonia. *Pulmonologiya*. 2011;2(8):109–112. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-109-112

45. Petrova SI, Panyutina YaV, Peshekhonova YuV, et al. Ispol'zovanie ingalyatsionnogo tobramitsina u detei s khronicheskimi zabol'evaniyami dykhatel'nykh putei i nositel'stvom sinegnoinoi infektsii. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2012;9(2):64–68. (In Russ.).

46. Salukhov VV, Kryukov EV, Kharitonov MA, et al. Triple therapy in a single inhaler for chronic obstructive pulmonary disease: clinical studies and case report (real practice). *Medical Council*. 2021;(16): 174–184. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-174-184

47. Ivanov IM, Ivchenko EV, Yudin MA, et al. Application aspects of medications for inhalation at the prehospital stage of medical evacuation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):247–256. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma58989

48. Parfenov SA, Borovkov EYu, Shagvaliev AG, et al. Modern Directions of Prophylaxis of Community-Acquired Pneumonia Among Soldiers Undergoing Military Service on Conscription. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2018;63(1–2):38–43. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Алиса Сергеевна Здыбко**, студентка; e-mail: aliizez@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0589-7625; eLibrary SPIN: 9281-3901

Татьяна Евгеньевна Гембицкая, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2293-3739; eLibrary SPIN: 1462-0415

Михаил Анатольевич Харитонов, доктор медицинских наук; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278

Алексей Георгиевич Черменский, кандидат медицинских наук; e-mail: tchermenski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1487-4182; eLibrary SPIN: 3778-2756

Александр Алексеевич Чугунов, адъюнкт; e-mail: alexandrchugun@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2532-6133; eLibrary SPIN: 3839-7619

Виктор Петрович Кицышин, доктор медицинских наук; e-mail: kitsyshin@ya.ru; ORCID: 0000-0002-7797-5952; eLibrary SPIN: 5733-0983

AUTHORS INFO

***Alice S. Zdybko**, student; e-mail: aliizez@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0589-7625; eLibrary SPIN: 9281-3901

Tatyana E. Gembitskaya, doctor of medical sciences, professor; eLibrary SPIN: 1462-0415; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2293-3739; eLibrary SPIN: 1462-0415

Mikhail A. Kharitonov, doctor of medical sciences; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278

Alexey G. Chermensky, candidate of medical Sciences; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278

Alexandr A. Chugunov, adjunct; e-mail: alexandrchugun@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2532-6133; eLibrary SPIN: 3839-7619

Viktor P. Kitsyshin, doctor of medical sciences; e-mail: kitsyshin@ya.ru; ORCID: 0000-0002-7797-5952; eLibrary SPIN: 5733-0983

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author