

Раннее назначение ингаляционного тобрамицина пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой

М.Ш.Хубутия¹, А.К.Шабанов¹, Т.В.Черненко¹, Е.А.Тарабрин¹, А.Н.Кузовлев²

1 – ГБУЗ "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения города Москвы: 129010, Москва, Большая Сухаревская пл., 3;

2 – ФГБНУ "Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А.Неговского" РАН: 107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2

Резюме

Цель: изучение эффективности и безопасности раннего назначения ингаляционного тобрамицина (ИТ) в дополнение к системной антибактериальной терапии (АБТ) при профилактике и лечении нозокомиальной пневмонии (НП) у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ). **Материалы и методы:** пострадавшие с ТСТ ($n = 54$) были распределены в 2 группы: 1-я ($n = 27$) – получавшие ИТ; 2-я ($n = 27$) – контрольная. Возраст, половой состав, тяжесть травмы и объем кровопотери в группах не различались. Оценка тяжести состояния по шкале экстренной оценки физиологических функций (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation – APACHE-II*) и тяжести НП по шкале инфекционной легочной патологии (*Clinical Pulmonary Infection Score – CPIS*) выполнялась ежедневно. Оценивались эффективность и безопасность раннего применения ИТ в дополнение к системной АБТ у пострадавших с ТСТ. **Результаты:** у больных 1-й группы НП развивалась в 2 раза реже, чем в контрольной. Это сопровождалось двукратным снижением показателя койко-дня в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Значимых отличий в особенностях использования искусственной вентиляции легких и частоте сепсиса не установлено. В 1-е сутки группы не различались по показателям шкал CPIS ($p = 0,69$) и APACHE-II ($p = 0,23$). В 1-й группе наблюдалось отсутствие увеличения балльной оценки по CPIS и существенное снижение значений – по APACHE-II; в контрольной группе сумма баллов по CPIS нарастала, а по APACHE-II значительного улучшения состояния не наблюдалось. На 5-е сутки выявлены значимые межгрупповые различия по показателям CPIS ($p = 0,0028$) и APACHE-II ($p = 0,0004$). **Заключение:** раннее применение ИТ (600 мг в сутки) в дополнение к системной АБТ является безопасной и эффективной мерой профилактики и лечения НП у пострадавших с ТСТ, при этом снижается частота инфекционных легочных осложнений и отмечается существенное снижение длительности пребывания пациентов в ОРИТ.

Ключевые слова: тяжелая сочетанная травма, сепсис, кровопотеря, антиоксидантный статус, окислительный стресс, ISS, инфекционные осложнения, пневмония.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-211-216

Early administration of inhaled tobramycin in patients with severe multiple trauma

M.Sh.Khubutiya¹, A.K.Shabanov¹, T.V.Chernen'kaya¹, E.A.Tarabrin¹, A.N.Kuzovlev¹

1 – State Institution "N.V.Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Care" Moscow Healthcare Department: 3, Bol'shaya Sukharevskaya ploshchad', 129090, Moscow, Russia;

2 – Federal Institution "V.A.Negovskiy Research Institute of Critical Care Medicine", Russian Academy of Medical Science: 25, build. 2 ul. Petrovka, 107031, Moscow, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate efficacy and safety of early supplemental administration of inhaled tobramycin for prevention and treatment of hospital-acquired pneumonia (HAP) in patients with severe multiple trauma. **Methods.** Fifty four patients with severe multiple trauma were divided into 2 groups: the study group ($n = 27$) who took inhaled tobramycin added to systemic antibiotics and the control group ($n = 27$) who took standard systemic antibacterial treatment. Baselines characteristics did not differ between the groups. The patients' status was assessed daily using APACHE II and CPIS scales. **Results.** Frequency of HP in the study group was as twice as rare compared to the controls with correspondent reduction in days in ICU. The groups did not differ in mechanical ventilation parameters and frequency of sepsis. CPIS and APACHE II scores did not increase in the inhaled tobramycin group whereas CPIS total score increased and APACHE II score did not improve in the control group. To the 5th day, significant between-group difference was found in CPIS ($p = 0.0028$) and APACHE-II ($p = 0.0004$). **Conclusion.** Early administration of inhaled tobramycin 600 mg daily added to the standard systemic antibacterial therapy is safe and effective in prevention and treatment of HAP in patients with severe multiple trauma. Such therapy decreased frequency of pulmonary infectious complications and significantly reduced duration of treatment in ICU.

Key words: severe multiple trauma, haemorrhage, antioxidant status, oxidative stress, infective complications, pneumonia.

В общей структуре инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ), перенесших массивную кровопотерю и длительный шок, 1-е место занимают инфекционные легочные осложнения (ИЛО), в частности нозокомиальная пневмония (НП). При этом увеличиваются сроки госпитализации, стоимость лечения и летальность.

ИЛО в раннем посттравматическом периоде развиваются у 30–50 % пострадавших. При тяжести

травмы по шкале тяжести повреждений (*Injury Severity Scale – ISS*) ≥ 30 баллов и объеме кровопотери ≥ 2000 мл частота НП достигает 80 %. У 40–70 % умерших основной причиной смерти является НП [1–5].

Основными возбудителями НП в настоящее время являются ассоциации полирезистентных штаммов грамотрицательных (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*) и грамположи-

тельных (*Staphylococcus aureus*) микроорганизмов. Многие микроорганизмы – *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Burkholderia spp.*, *Stenotrophomonas spp.* обладают способностью формировать биопленки, что защищает их от воздействия иммунной системы и антибактериальных препаратов (АБП) [6–9]. При традиционном внутривенном введении АБП широкого спектра действия бактерицидная концентрация в легких не достигается. При увеличении суточных доз и комбинировании АБП повышается риск побочных эффектов и суперинфекции, а также селекции полирезистентных штаммов [10–13]. В этой связи перспективным может оказаться ингаляционное введение АБП широкого спектра действия в составе комплексной терапии. Например, при таком использовании аминогликозидов (тобрамицин) максимально высокая концентрация препарата в альвеолах сочетается со снижением частоты типичных побочных эффектов (нефро-, нейро- и ототоксичность), т. к. абсорбция практически отсутствует [14–18].

Согласно отечественному и зарубежному опыту, ингаляционные АБП назначаются в случаях острой и хронической инфекции легких у больных муковисцидозом и бронхоэктатической болезнью [19–24]. За исключением описаний клинических случаев [25, 26], на сегодняшний день в литературе отсутствуют исследования эффективности и безопасности комбинированного системного и раннего ингаляционного применения АБП у пострадавших с ТСТ в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Пострадавшие с ТСТ исходно инфицированы, поэтому антибактериальная терапия (АБТ) начинается сразу же при поступлении в ОРИТ. Эффективность комбинированной системной и ранней (в 1-е сутки) ингаляционной терапии АБП в рассматриваемой клинической ситуации для профилактики и лечения ИЛЮ не изучена.

Целью исследования являлось изучение эффективности и безопасности раннего назначения ингаляционного тобрамицина (ИТ) в дополнение к системной АБТ в профилактике и лечении НП у пострадавших с ТСТ.

Материалы и методы

В исследование включены пострадавшие с ТСТ ($n = 54$), тяжесть повреждений составляла ≥ 30 баллов по шкале тяжести повреждений *Injury Severity Score* (ISS). Пострадавшие находились на лечении в ОРИТ ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения г. Москвы в 2013–2014 гг. Из исследования исключены умершие в течение 12 ч с момента травмы, пострадавшие с комбинированной травмой, повреждениями полых органов, массивным размождением мягких тканей и гнойно-септическими очагами внелегочной локализации, сформировавшимися в ранние сроки.

В 55,6 % наблюдений механизмом травмы являлись дорожно-транспортные происшествия, в 29,6 % – па-

Таблица 1
Характеристика пострадавших ($n = 54$)
Table 1
Characteristics of patients with and without early inhalation therapy with tobramycin ($n = 54$)

Показатель	Значение
Мужчины	44 (81,5)
Женщины	10 (18,5)
Возраст, годы	19–70 (36 ± 12)
Тяжесть повреждений по шкале ISS, баллы	40,9 ± 8,3
Объем острой кровопотери, мл	2 356 ± 997
Самостоятельное дыхание, n (%)	4 (7,4)
Неинвазивная вентиляция легких, n (%)	3 (5,6)
ИВЛ, сутки, n (%):	
≤ 1	8 (14,8)
≤ 2	8 (14,8)
≤ 3	10 (18,5)
> 3	21 (38,9)
Частота НП, n (%)	27 (50,0)
Частота сепсиса, n (%)	2 (3,4)
Средний койко-день	≥ 12,5
Летальность, %	16,7

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

дение с высоты, в 11,1 % – поездная травма, в 3,7 % – бытовые происшествия. Аспирация на догоспитальном этапе диагностирована у 8 (14,8 %) пострадавших: в 2 (3,7 %) случаях – желудочного содержимого и в 6 (11,1 %) – крови. Клинические характеристики обследованных представлены в табл. 1.

При распределении пострадавших по объему травмы выявлено, что у одного и того же пострадавшего отмечалось сочетание травмы нескольких анатомических областей тела. При этом следует отметить, у 24 (44,4 %) пострадавших наблюдалось сочетание травмы ≥ 4 анатомических областей тела.

Пострадавшие случайным образом (метод конвертов) были разделены на 2 группы: 1-я – принимавшие ИТ ($n = 27$), 2-я – контрольная ($n = 27$). Системная АБТ в обеих группах была идентичной (ципрофлоксацин 800 мг в сутки и метронидазол 1 500 мг в сутки). Показатели возраста, половой принадлежности, тяжести травмы и объема кровопотери в группах не различались (табл. 2). Группы не различались также по числу пациентов с травмой головы и груди.

ИТ назначались в первые 24 ч с момента травмы в дозе 300 мг 2 раза в сутки. После получения пер-

Таблица 2
Показатели после ранней ингаляционной терапии АБП
Table 2
Comparison of groups

Показатель	1-я группа, $n = 27$	2-я группа, $n = 27$
Мужчины, n (%)	22 (81,5)	22 (81,5)
Женщины, n (%)	5 (18,5)	5 (18,5)
Средний возраст, годы	36,2 ± 14,4	35,7 ± 14,4
Шкала ISS, баллы	40,9 ± 8,2	40,8 ± 8,3
Кровопотеря, мл	2 374 ± 1 062	2 337 ± 927

вых результатов микробиологического исследования и результатов чувствительности к АБП проводилась этиотропная системная АБТ. Введение ИТ пациентам на ИВЛ осуществлялось при помощи пневматического распылителя медикаментов аппаратом ИВЛ *Evita[®] XL* (*Dreger*, Германия). Распыление медикаментов доступно в любом режиме вентиляции и синхронизируется с фазой вдоха. В зависимости от заданной концентрации O₂, аппарат *Evita[®] XL* снабжает распылитель воздухом, O₂ или смесью воздуха и O₂. Пациентам на спонтанном дыхании ингаляции проводились с помощью компрессорных небулайзеров *Armed* (*Tyco HealthCare*, Франция) и *Omron* (*Omron Healthcare*, Япония). Длительность применения ИТ составила 7–10 суток.

Диагностика НП проводилась на основе критериев Российских национальных рекомендаций "Нозокомиальная пневмония у взрослых" [27]. Тяжесть пневмонии оценивалась по клинической шкале инфекционной легочной патологии CPIS [28], основанной на оценке 6 признаков: лихорадка, лейкоцитоз, характер мокроты, оксигенация артериальной крови, инфильтративные изменения на рентгенограмме легких и полуколичественное исследование трахеального аспирата + его окраска по Граму. Диагноз сепсиса выставлялся в соответствии с международными критериями [29]. Оценка тяжести состояния по шкале экстренной оценки физиологических функций (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* – APACHE-II) и тяжести НП по шкале CPIS выполнялась ежедневно.

Забор трахеобронхиального секрета проводился с использованием одноразовых систем *Tracheal – Absaugatz* (*Mediland GmbH*, Германия). Посев первичного материала проводился на плотные и жидкие питательные среды в соответствии с общепринятыми стандартами [30]. Определены основные возбудители и частота встречаемости грамположительной и грамотрицательной флоры среди возбудителей ИЛО, а также их чувствительность к АБП. Идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности к АБП проводилась с использованием автоматического анализатора *Walkaway 40* (*Siemens*, Германия).

Критерием прекращения введения ИТ послужило сочетание положительной клинической динамики (отсутствие лихорадки, лейкоцитоза и свежих очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки, с уменьшением выделения гнойной мокроты) со снижением оценки по шкале CPIS < 6 баллов.

Полученные результаты обрабатывались методами математической статистики с использованием пакета SPSS 11.5. При характеристике случайных величин указывалось математическое ожидание (*M*) случайной величины ± стандартное отклонение (*σ*) и объем выборки (*n*). Для сравнения количественных данных использовался Т-критерий Стьюдента. Статистическая значимость связи признаков в группах проверялась с помощью критерия χ^2 Пирсона для таблиц сопряженности (2 × 2) [31, 32].

Результаты и обсуждение

У больных основной группы НП развивалась в 2 раза реже ($\chi^2 = 6,0$; $p = 0,014$), чем в контрольной (табл. 3). Это сопровождалось двукратным снижением длительности койко-дня в ОРИТ (Т-критерий Стьюдента; $p < 0,05$). Значимых отличий в особенностях использования ИВЛ и частоте сепсиса не выявлено.

Основными возбудителями пневмонии у больных на ИВЛ являлись грамотрицательные бактерии – 86,4 %. Среди них преобладали *Acinetobacter spp.* (30,5 %), *K. pneumoniae* (22,0 %), *B. cepacia* (13,2 %) и *P. aeruginosa* (10,2 %). Золотистый стафилококк встречался в 11,9 %, дрожжевые грибы рода *Candida* – в 1,7 % случаев.

Эффективность раннего применения ИТ в дополнение к системной АТ у пострадавших с ТСТ представлена в табл. 4. В 1-е сутки группы не различались по шкалам CPIS ($p = 0,69$) и APACHE-II ($p = 0,23$). У пострадавших 1-й группы наблюдалось отсутствие увеличения оценки по CPIS и существенное снижение значений APACHE-II; во 2-й группе сумма баллов по CPIS нарастала, по APACHE-II значительного улучшения состояния не отмечено. В результате на 5-е сутки зарегистрированы значимые межгрупповые различия по показателям CPIS ($p = 0,0028$) и APACHE-II ($p = 0,0004$). В 1-й группе

Таблица 3
Влияние ранней ингаляционной терапии АБП на развитие инфекционных осложнений и исходы
Table 3
Infectious complications and outcome in patients with and without early inhalation therapy with tobramycin

Показатель	1-я группа, n = 27	2-я группа, n = 27
ИВЛ > 3 суток, n (%)	7 (25,95)	13 (48,2)
Пневмония, n (%)	9 (33,3)*	18 (66,7)*
Сепсис, n (%)	–	2 (7,4)
Летальность, n (%)	3 (11,1)	6 (22,2)
Средний койко-день	8,0 ± 4,6*	17,1 ± 18,4**

Примечание: * – различия достоверны между группами по критерию Пирсона ($\chi^2 = 6,0$) для таблиц сопряженности (2 × 2) ($p = 0,014$); ** – различия достоверны между группами по Т-критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Notes: * – between-group difference is significant according to Pearson's chi-squared test ($\chi^2 = 6.000$; $p = 0.014$); ** – between-group difference is significant according to T-Student test ($p < 0.05$).

Таблица 4
Эффективность применения ИТ в дополнение к системной АБТ у пострадавших с ТСТ в ОРИТ в динамике
Table 4
Efficacy of inhaled tobramycin added to standard systemic antibacterial therapy in patients with severe multiple trauma admitted to ICU

Сутки с момента травмы	CPIS		APACHE-II	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
1-е	3,8 ± 0,7	3,9 ± 0,6	21,2 ± 5,9	22,2 ± 6,2
3-и	4,1 ± 1,6	5,3 ± 1,8	15,3 ± 7,6	17,2 ± 6,3
5-е	5,3 ± 2,5	7,7 ± 2,1	10,5 ± 3,7	17,0 ± 6,1
7-е	5,3 ± 2,6	8,3 ± 2,7	8,4 ± 2,8	15,7 ± 6,9

практически в 2 раза снизился показатель реанимационного койко-дня.

Причинами смерти в первые 2 суток у 3 пострадавших 1-й группы с травмой груди явились: отек, ишемия и дислокация головного мозга. Во 2-й группе причиной смерти 1 пациента на 4-е сутки после травмы также явились отек, ишемия и дислокация головного мозга, а у 5 – НП.

Применение ИТ в ранние сроки (первые 24 ч) после травмы направлено на профилактику и лечение ИЛЮ, вызванных преимущественно грамотрицательными микроорганизмами. В результате проведенной терапии отмечено снижение риска жизнеугрожающих внутрибольничных бактериальных инфекций, а при их развитии – более быстрый терапевтический эффект АБТ. Введение ИТ хорошо переносилось пострадавшими и не сопровождалось нежелательными эффектами, такими как бронхоспазм, кровохарканье, ото- и нефротоксичность.

Терапия аэрозольными аминогликозидами создает высокие концентрации препаратов в легочной ткани, при этом их сывороточные концентрации очень малы. У больных муковисцидозом, получавших ИТ, концентрация препарата в мокроте практически в 25 раз превышала минимальную ингибирующую концентрацию для *P. aeruginosa*, а уровень тобрамицина в сыворотке был минимален [33]. Несомненно, что высокие дозы тобрамицина в бронхиальном секрете и ткани легких повышают эффективность терапии легочных инфекций.

Заключение

Раннее применение ИТ (600 мг в сутки) в дополнение к системной АБТ является безопасной и эффективной мерой профилактики и лечения НП у пострадавших с ТСТ. В результате снижается частота ИЛЮ и существенно уменьшается длительность пребывания пациентов в ОРИТ.

Литература

- Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005; 36 (6): 691–709.
- Stahel P.F., Heyde C.E., Wyrwich W., Ertel W. Current concepts of polytrauma management: from ATLS to "damage control". *Orthopade*. 2005; 34 (9): 823–836.
- Ермолов А.С., Абакумов М.М., Соколов В.А. и др. Структура госпитальной летальности при сочетанной травме и пути ее снижения. *Хирургия*. 2006; 9: 17–20.
- Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med*. 2004; 32 (6): 1396–1405.
- Хубутия М.Ш., Шабанов А.К., Черненькая Т.В. и др. Инфекционные легочные осложнения в реанимации и интенсивной терапии у пострадавших с сочетанной травмой. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (4): 21–27.
- Карпун Н.А., Мороз В.В., Климова Г.М. и др. Профилактика нозокомиальных инфекций дыхательных путей. *Общая реаниматология*. 2007; III (3): 100–104.
- Torres A., Rello J. Update in community-acquired and nosocomial pneumonia 2009. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 181 (8): 782–787.
- Hoiby N. Recent advances in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *BMC Med*. 2011; 9: 32.
- Голубев А.М., Смелая Т.В., Мороз В.В. и др. Внебольничная и нозокомиальная пневмония: клинико-морфологические особенности. *Общая реаниматология*. 2010; VI (3): 5–14.
- 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.
- 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.
- 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.
- Мороз В.В., Марченков Ю.В., Лысенко Д.В. и др. Антибактериальная терапия нозокомиальных пневмоний, вызванных полирезистентной флорой у больных в критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2007; III (3): 90–94.
- Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care*. 2007; 52 (7): 866–884.
- Черменский А.Г., Гембицкая Т.Е. Использование ингаляционного тобрамицина у больных муковисцидозом. *Терапевтический архив*. 2010; 8: 76–78.
- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Родионович А.М. и др. Клиническое значение специальной аэрозольной формы тобрамицина в лечении хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2008; 3: 20–27.
- 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.
- Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Ингаляционный тобрамицин в лечении синегнойной инфекции у больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2009; 5: 120–126.
- Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Соколов А.В. Эффективность и безопасность раствора тобрамицина для ингаляций в лечении синегнойной инфекции при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2010; 2: 114–119.
- Michalopoulos A., Fotakis D., Vitzili 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.
- Michalopoulos A., Papadakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. *Infection*. 2010; 38 (2): 81–88.
- 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.
- 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.
- 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.

25. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Чучалин А.Г. Опыт использования ингаляционного тобрамицина при нозокомиальной пневмонии. *Лечебное дело*. 2009; 2: 80–88.
26. Половников С.Г., Кузовлев А.Н., Ильичев А.Н. Опыт использования ингаляционного тобрамицина в лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии. *Пульмонология*. 2011; 2: 109–112.
27. Levy M.M., Fink M.P., Marshal J.C. et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (4): 1250–1256.
28. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р., ред. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.; 2009.
29. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and bronbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (5, Pt 1): 1121–1129.
30. Isenberg H.D., ed. Clinical Microbiology. Procedures Handbook. *American Society Microbiology*; 2004.
31. Афифи А., Эйзен. С. Статистический анализ: подход с использованием ЭВМ: пер. с англ. М.: *Мур*; 1982: 488.
32. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: пер. с англ. М.: *ГЭОТАР–Медиа*; 2003.
33. Geller D.E., Pitlick W.H., Nardella P.A. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest*. 2002; 122 (1): 219–226.
34. 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.
35. Moroz V.V., Marchenkov Yu.V., Lysenko D.V. et al. Antibacterial treatment of hospital pneumonia caused by multidrug resistant pathogens in critically ill patients. *Obshchaya reanimatologiya*. 2007; III (3): 90–94 (in Russian).
36. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care*. 2007; 52 (7): 866–884.
37. Chermenskiy A.G., Gembitskaya T.E. Inhalation tobramycin in cystic fibrosis patients. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010; 8: 76–78 (in Russian).
38. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Rodionovich A.M. et al. Clinical significance of a special aerosol formulation of tobramycin for therapy of chronic pulmonary disease in cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya*. 2008; 3: 20–27 (in Russian).
39. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Nikonova V.S. An experience of outpatient administration of inhaled antibiotics in cystic fibrosis patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Lechebnoe delo*. 2010; 3: 35–40 (in Russian).
40. Amelina E.L., Chuchalin A.G. Inhaled tobramycin in treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya*. 2009; 5: 120–126 (in Russian).
41. Belousov Yu.B., Zyryanov S.K., Sokolov A.V. Efficacy and safety of inhaled tobramycin solution for therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2010; 2: 114–119 (in Russian).
42. 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.
43. Michalopoulos A., Papadakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. *Infection*. 2010; 38 (2): 81–88.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Avdeev S.N., Karchevskaya N.A., Chuchalin A.G. An experience of administration of inhaled tobramycin in nosocomial pneumonia. *Lechebnoe delo*. 2009; 2: 80–88 (in Russian).
48. Polovnikov S.G., Kuzovlev A.N., Il'ichev A.N. An experience of administration of inhaled tobramycin in treatment of severe nosocomial pneumonia. *Pul'monologiya*. 2011; 2: 109–112 (in Russian).
49. Levy M.M., Fink M.P., Marshal J.C. et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (4): 1250–1256.
50. Chuchalin A.G., Gel'fand B.R., eds. Nosocomial pneumonia in adults. Russian national guidelines. Moscow; 2009 (in Russian).

Поступила 25.12.14
 УДК 616.24-001-085.33.032.2

References

1. Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005; 36 (6): 691–709.
2. Stahel P.F., Heyde C.E., Wyrwich W., Ertel W. Current concepts of polytrauma management: from ATLS to "damage control". *Orthopade*. 2005; 34 (9): 823–836.
3. Ermolov A.S., Abakumov M.M., Sokolov V.A. et al. In-hospital mortality in multiple trauma and ways of its reduction. *Khirurgiya*. 2006; 9: 17–20 (in Russian).
4. Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2004; 32 (6): 1396–1405.
5. Khubutiya M.Sh., Shabanov A.K., Chernen'kaya T.V. et al. Infectious pulmonary complications in ICU in patients with multiple trauma. *Obshchaya reanimatologiya*. 2011; 7 (4): 21–27 (in Russian).
6. Karpun N.A., Moroz V.V., Klimova G.M. et al. Prevention of nosocomial respiratory infections. *Obshchaya reanimatologiya*. 2007; III (3): 100–104 (in Russian).
7. Torres A., Rello J. Update in community-acquired and nosocomial pneumonia 2009. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (8): 782–787.
8. Høiby N. Recent advances in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *BMC Med.* 2011; 9: 32.
9. Golubev A.M., Smelaya T.V., Moroz V.V. et al. Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia: clinical and pathological features. *Obshchaya reanimatologiya*. 2010; VI (3): 5–14 (in Russian).
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Moroz V.V., Marchenkov Yu.V., Lysenko D.V. et al. Antibacterial treatment of hospital pneumonia caused by multidrug resistant pathogens in critically ill patients. *Obshchaya reanimatologiya*. 2007; III (3): 90–94 (in Russian).
14. Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care*. 2007; 52 (7): 866–884.
15. Chermenskiy A.G., Gembitskaya T.E. Inhalation tobramycin in cystic fibrosis patients. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010; 8: 76–78 (in Russian).
16. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Rodionovich A.M. et al. Clinical significance of a special aerosol formulation of tobramycin for therapy of chronic pulmonary disease in cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya*. 2008; 3: 20–27 (in Russian).
17. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., Nikonova V.S. An experience of outpatient administration of inhaled antibiotics in cystic fibrosis patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Lechebnoe delo*. 2010; 3: 35–40 (in Russian).
18. Amelina E.L., Chuchalin A.G. Inhaled tobramycin in treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya*. 2009; 5: 120–126 (in Russian).
19. Belousov Yu.B., Zyryanov S.K., Sokolov A.V. Efficacy and safety of inhaled tobramycin solution for therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2010; 2: 114–119 (in Russian).
20. 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.
21. Michalopoulos A., Papadakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. *Infection*. 2010; 38 (2): 81–88.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Avdeev S.N., Karchevskaya N.A., Chuchalin A.G. An experience of administration of inhaled tobramycin in nosocomial pneumonia. *Lechebnoe delo*. 2009; 2: 80–88 (in Russian).
26. Polovnikov S.G., Kuzovlev A.N., Il'ichev A.N. An experience of administration of inhaled tobramycin in treatment of severe nosocomial pneumonia. *Pul'monologiya*. 2011; 2: 109–112 (in Russian).
27. Levy M.M., Fink M.P., Marshal J.C. et al. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (4): 1250–1256.
28. Chuchalin A.G., Gel'fand B.R., eds. Nosocomial pneumonia in adults. Russian national guidelines. Moscow; 2009 (in Russian).

29. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and bronbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (5, Pt 1): 1121–1129.
30. Isenberg H.D., ed. *Clinical Microbiology. Procedures Handbook. American Society Microbiology*; 2004.
31. Afifi A., Eyzon S. Statistical analysis using ECM. Translated from English. Moscow: *Mir*; 1982: 488 (in Russian).
32. Petrie A., Sabin K. Medical statistics at a glance. Translated from English. Moscow: *GEOTAR—Media*; 2003 (in Russian).
33. Geller D.E., Pitlick W.H., Nardella P.A. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest.* 2002; 122 (1): 219–226.

Received December 25, 2014
UDC 616.24-001-085.33.032.2

Информация об авторах

Хубутия Могели Шалвович – д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (495) 621-08-12; e-mail: sklifos@inbox.ru

Шабанов Аслан Курбанович – к. м. н., старший научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (495) 620-11-83; e-mail: aslan_s@mail.ru

Черненко Татьяна Витальевна – к. м. н., зав. лабораторией клинической микробиологии ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (495) 625-76-35; e-mail: chernenkayat@rambler.ru

Тарабрин Евгений Александрович – к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (495) 620-12-85; e-mail: t_evq_a@mail.ru

Кузовлев Артем Николаевич – к. м. н., зав. лабораторией ФГБНУ "НИИ общей реаниматологии им. В.А.Неговского" РАМН; тел.: (495) 694-27-08; e-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Author Information

Khubutiya Mogeli Shalvovich, MD, Professor, Associate Member of Russian Academy of Medical Science, Head of State Institution "N.V.Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Care"; Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 621-08-12; e-mail: sklifos@inbox.ru

Shabanov Aslan Kurbanovich, PhD, Senior Researcher of Department of Critical Care, State Institution "N.V.Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Care"; Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 620-11-83; e-mail: aslan_s@mail.ru

Chernen'kaya Tat'yana Vital'evna, PhD, Head of Laboratory of Clinical Microbiology, State Institution "N.V.Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Care"; Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 625-76-35; e-mail: chernenkayat@rambler.ru

Tarabrin Evgeniy Aleksandrovich, PhD, Chief Scientist of Department of Thoracoabdominal Surgery, State Institution "N.V.Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Care"; Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 620-12-85; e-mail: t_evq_a@mail.ru

Kuzovlev Artem Nikolaevich, PhD, Head of Laboratory, Federal Institution "V.A. Negovskiy Research Institute of Critical Care Medicine", Russian Academy of Medical Science; tel.: (495) 694-27-08; e-mail: artem_kuzovlev@mail.ru