

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-275-280>



## Ингаляционный полимиксин в лечении пожилых пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

В.И. Сахаров<sup>1</sup>, П.И. Миронов<sup>2\*</sup>, И.А. Русякова<sup>3</sup>, И.И. Лутфарахманов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Россия, Санкт-Петербург

\* **Контакты:** Миронов Петр Иванович, e-mail: mironovpi@mail.ru

Сахаров Валерий Игоревич — отделение анестезиологии-реанимации II, [orcid.org/0000-0001-5012-0586](https://orcid.org/0000-0001-5012-0586)

Миронов Петр Иванович — д.м.н., профессор, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, [orcid.org/0000-0002-9016-9461](https://orcid.org/0000-0002-9016-9461)

Русякова Ирина Анатольевна — к.м.н., отделение реанимации и интенсивной терапии № 2 клиники, [orcid.org/0000-0003-1507-833X](https://orcid.org/0000-0003-1507-833X)

Лутфарахманов Ильдар Ильдусович — д.м.н., профессор, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, [orcid.org/0000-0002-5829-5054](https://orcid.org/0000-0002-5829-5054)

### Аннотация

**Введение.** Одним из новых и недостаточно изученных направлений в современной пульмонологии является ингаляционное введение антибактериальных препаратов (АБП). К возможным преимуществам данного метода использования АБП относятся: доставка препарата непосредственно в очаг инфекции, достижение высокой концентрации антибиотика в трахеобронхиальном секрете и уменьшение риска развития системной токсичности. К наиболее частым АБП, которые вводятся ингаляционным путем, относятся аминогликозиды и полимиксин Е (колистин).

**Цель работы:** сравнительный анализ групп пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, получавших и не получавших ингаляционный колистин.

**Материалы и методы.** Дизайн — ретроспективное многоцентровое контролируемое нерандомизированное исследование. В разработку включены 45 пациентов. 20 из них получали колистин, 25 — нет. Конечная точка — выживаемость. Для анализа полученных результатов использовалась программа Statistica 6.0.

**Результаты и обсуждение.** Основные клинические и лабораторные характеристики сравниваемых групп пациентов достоверно не отличались. Также не было отмечено различий при балльной оценке по шкалам тяжести состояния и исходов. Однако были получены статистически значимые отличия в сроках длительности ИВЛ ( $p = 0,04$ ) и разрешения пневмонии ( $p = 0,044$ ).

**Заключение.** Добавление ингаляционного полимиксина в схему терапии тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Kl. pneumoniae*, достоверно снижает длительность ИВЛ и сроки разрешения пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста, но не влияет на выживаемость.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, колистин, *Klebsiella pneumoniae*, лекарственная ингаляция, антибактериальная терапия, пожилые

**Для цитирования:** Сахаров В.И., Миронов П.И., Русякова И.А., Лутфарахманов И.И. Ингаляционный полимиксин в лечении пожилых пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(4):275–280. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-275-280>

# Inhaled Polymyxin in Treatment of Elderly Patients with Severe Community-Acquired *Klebsiella pneumoniae*-Induced Pneumonia

Valeriy I. Sakharov —  
Department of Anaesthesiology and Critical Care II,  
orcid.org/0000-0001-5012-0586

Petr I. Mironov —  
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Anesthesiology and Resuscitation with a course of Advanced Professional Education,  
orcid.org/0000-0002-9016-9461

Irina A. Ruslykova —  
Cand. Sci. (Med.), Intensive Care Unit (ICU) No. 2 of the Clinic,  
orcid.org/0000-0003-1507-833X

Ildar I. Lutfarakhmanov —  
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Anesthesiology and Resuscitation with a course of Advanced Professional Education,  
orcid.org/0000-0002-5829-5054

Valeriy I. Sakharov<sup>1</sup>, Petr I. Mironov<sup>2\*</sup>, Irina A. Ruslykova<sup>3</sup>, Ildar I. Lutfarakhmanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

\* Correspondence to: Petr I. Mironov, e-mail: mironovpi@mail.ru

## Abstract

**Background.** Inhaled administration of antibacterial drugs (ABD) is a new insufficiently studied area of modern pulmonology. Its feasible advantages comprise a targeted drug delivery to the infection site, amplified antibiotic concentration in tracheobronchial secretion and reduced systemic toxicity risks. The most common inhaled ABDs include aminoglycosides and polymyxin-E (colistin).

**Aim.** A comparison of patient cohorts with severe community-acquired pneumonia induced by *Klebsiella pneumoniae* receiving and not receiving inhaled colistin.

**Materials and methods.** The study conducted is a retrospective multicentre controlled non-randomised assay. Among the 45 patients included, 20 were and 25 were not receiving colistin inhalation. The endpoint was survival. Data were analysed with Statistica 6.0.

**Results and discussion.** The cohorts differed significantly neither in the main clinical and laboratory values, nor in point scoring of severity and outcome. However, statistical significance was obtained for differences in the ALV ( $p = 0.04$ ) and pneumonia resolution ( $p = 0.044$ ) times.

**Conclusion.** Inhaled polymyxin-supplemented therapy for severe community-acquired pneumonia induced by *Kl. pneumoniae* significantly reduces the ALV and pneumonia resolution times in elderly and senile patients but does not affect survival.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, colistin, *Klebsiella pneumoniae*, inhaled drugs, antibiotic therapy, elderly people

**For citation:** Sakharov V.I., Mironov P.I., Ruslykova I.A., Lutfarakhmanov I.I. Inhaled Polymyxin in Treatment of Elderly Patients with Severe Community-Acquired *Klebsiella pneumoniae*-Induced Pneumonia. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(4):275–280. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-275-280>

## Введение

Одним из новых и недостаточно изученных направлений в современной пульмонологии является ингаляционное введение антибактериальных препаратов (АБП). К возможным преимуществам данного метода использования АБП относятся: доставка препарата непосредственно в очаг инфекции, достижение высокой концентрации антибиотика в трахеобронхиальном секрете и уменьшение риска развития системной токсичности [1].

Крупные рандомизированные контролируемые испытания, посвященные целесообразности применения ингаляционных антибиотиков (ИА), в настоящее время отсутствуют, поэтому Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных болезней не рекомендует их рутинное применение [2]. Однако данные метаанализа Американского общества инфекционных болезней указывают на то, что сочетание ИА с системными увеличивает частоту разрешения нозокомиальной пневмонии без влияния на летальность и частоту развития побочных эффектов [3].

К наиболее частым АБП, которые вводятся ингаляционным путем, относятся аминогликозиды и полимиксин Е (колистин). Существуют ряд работ, в основе которых лежало одновременное применение внутривенных форм полимиксина и ингаляции колистина, их результаты были следующими: снижение летальности и более быстрое разрешение пневмонии, вызванной устойчивыми грамотрицательными бактериями; большая частота эрадикации возбудителя из мокроты; более быстрый перевод пациентов на самостоятельное дыхание [4–6]. Однако данные исследования были выполнены на популяции пациентов с нозокомиальной пневмонией. Оценка целесообразности использования ингаляционного полимиксина при тяжелой внебольничной пневмонии пока еще неизвестна [1, 6].

Целью нашей работы было проведение сравнительного анализа групп пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, получавших и не получавших ингаляционный колистин (ИК).

## Материалы и методы

Дизайн исследования — ретроспективное многоцентровое контролируемое нерандомизированное исследование, которое проводилось на базе отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) терапевтического профиля клиник СЗГМУ им. И.И. Мечникова г. Санкт-Петербурга (30 пациентов) и республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова г. Уфы (15 пациентов), за период 2016–2020 гг. Критерии включения: клинико-лабораторный и рентгенологический диагноз тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП), ассоциированной с *Klebsiella pneumoniae*, с оценкой по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score) 2 и более баллов. Заболевание развилось вне стационара или позже 4 недель с момента выписки и купирования из стационара, возраст >65 лет. Все пациенты находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Исследуемые больные были разделены на две группы: 1-я группа — пациенты, получавшие ингаляционный колистин (20 человек);

2-я группа — пациенты, не получавшие колистин, которым назначена этиотропная антибактериальная терапия (АБТ) в соответствии с профилем чувствительности (25 пациентов). В дальнейшем группа пациентов, получавших ИК, была разделена с учетом исходов также на 2 подгруппы: а-подгруппа — выжившие пациенты (10 человек), в-подгруппа — умершие пациенты (10 человек).

Всем пациентам проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК); при затруднении в постановке диагноза и оценки эффективности маневра рекрутмента — спиральная компьютерная томография. Для оценки эффективности терапии, а также оценки сроков разрешения пневмонии рентгенологические методы исследования проводились в динамике. Кроме того, пациентам выполнялись стандартные лабораторные исследования: клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ крови на С-реактивный белок (С-РБ) и прокальцитонин (PCT). С целью идентификации этиологического фактора пневмонии в кратчайшее время от момента поступления производился забор промывных вод бронхов. С целью быстрой идентификации возбудителя в гемокультуре проводился забор крови во флаконы BacT/ALERT® 3D (метод MALDI-TOF). Проводились оценка структуры эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии, сравнительный анализ лабораторных данных между группами пациентов, оценивалась длительность проведения инвазивной респираторной поддержки, а также время разрешения пневмонии. Тяжесть состояния пациентов оценивалась по шкалам SOFA, PSI/ PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).

При бактериологическом исследовании образцов промывных вод из трахеобронхиального дерева у всех 35 пациентов выявлена *K. pneumoniae* в количестве  $10^5$  КОЕ и более. 20 пациентам из исследуемой группы вводился ингаляционный колистин в дозе 2 млн Ед 3 раза в сутки через небулайзеры, встроенные в аппараты искусственной вентиляции легких (ИВЛ) фирмы Hamilton. Частота выявления бактериемии в нашем исследовании составила 61,1 % (28 пациентов). Бета-лактамазы расширенного спектра (БРЭС) выявлены у 26 пациентов (57,7 %). С целью обнаружения бета-лактамаз использовались фенотипические методы, для дальнейшей верификации генов резистентности — метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Продуценты бета-лактамаз (карбапенемаз) были выявлены у 23 (51,1 %) пациентов, среди пациентов, получавших колистин, — 18 человек (90 %); и были представлены в основном КРС (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase*) и NDM (металло-бета-лактамазы) — 16 пациентов (35,5 %), у 7 пациентов (15,5 %) обнаружены сериновые бета-лактамазы, относящиеся к классу ОХА. Полирезистентные микроорганизмы отмечались у 32 (71,1 %) больных, чувствительные только к одному антибиотику — у 15 пациентов (33,3 %).

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows XP с использованием

статистической программы Statistica 6.0. При нормальном распределении показателей применялись методы параметрической статистики (критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции Пирсона), для показателей, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана. Достоверность различий оценивалась по критерию Манна — Уитни.



Рисунок 1. Структура эмпирической АБТ исследуемых пациентов  
Figure 1. Structure of empirical antibiogram therapy in study cohorts

## Результаты

Структура стартовой эмпирической антибактериальной терапии исследуемых пациентов представлена на рисунке 1.

При использовании цефтаролина в качестве лекарственного препарата, назначаемого эмпирически, процент летальных исходов составил 25 % (6 пациентов). В группе пациентов, принимавших комбинацию защищенных аминопенициллинов (ЗАП), процент летальных исходов составил 37,5 % (9 пациентов), схожие данные получены среди пациентов, получавших ЗАП в качестве монотерапии, — 37,5 % (9 пациентов).

Стоит отметить, что наибольшая частота летальных исходов была в группе пациентов, получавших в комбинации с колистином монотерапию меропенемом (75 % — 3 пациента), тогда как в группе меропенем + линезолид это были 3 пациента — 37,5 %, а в группе ванкомицин + меропенем 4 пациента — 50 %. Решение о добавлении в схемы терапии антибактериальных препаратов, которые оказывают бактерицидное действие преимущественно на грамположительную флору, принималось исходя из данных локального бактериологического мониторинга отделения.

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика клинических данных пациентов, получавших и не получавших ингаляционный колистин в схемах этиотропной АБТ.

Согласно данным, представленным в таблице 1, основные клинические и лабораторные характеристики у пациентов достоверно не отличались. Также не было отмечено различий при балльной оценке по шкалам тяжести состояния и прогноза. Обращает на себя внимание примерно одинаковая летальность в данных группах пациентов. Однако были получены статистически значимые отличия в сроках длительности ИВЛ и разрешения пневмонии в данной группе пациентов.

В таблице 2 представлены данные сравнительного анализа клинических и лабораторных данных, а также балльных метрик в сравниваемых подгруппах больных. Стоит отметить, что достоверная разница была получена в балльной оценке по шкале SOFA на момент исхода, что выглядит вполне логичным, учитывая типы исходов пациентов. Отмечены достоверные отличия в уровне РСТ. Любопытно, что не была получена статистически значимая разница в сроках проведения ИВЛ, хотя респираторный индекс достоверно отличался у сравниваемых подгрупп пациентов.

## Обсуждение

Представленные нами данные свидетельствуют о том, что рекомендуемая национальными клиническими рекомендациями стартовая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии часто требует коррекции при тяжелом ее течении у пожилых больных. Кроме того, относительно большая доля бактериемии при нашем исследовании, вероятно, также обусловлена особенностями исследуемой группы, а именно, в исследование были включены пожилые пациенты с коморбидной патологией. Высокая частота детекции

Клинический параметр	Пациенты, получавшие ИК (n = 20)	Пациенты, не получавшие ИК (n = 25)	Критерий p (Mann—Whitney U Test)
Возраст (лет)	72,4 ± 12,3	72,5 ± 11,0	1
Сроки в ОРИТ (сутки)	7,45 ± 7,00	9,6 ± 7,8	0,658
Летальность, n (%)	10 (50)	14 (56)	
Индекс Charlson	7,9 ± 3,4	7,6 ± 3,2	0,692
PSI/PORT, баллы	169,0 ± 20,4	170,1 ± 17,5	0,937
SOFA, баллы	3,7 ± 1,7	3,6 ± 1,8	0,853
MODS-2, баллы	2,8 ± 1,4	2,8 ± 1,5	0,746
APACHE II, баллы	11,5 ± 5,2	11,2 ± 5,0	0,819
Шкала комы Глазго (ШКГ), баллы	14,8 ± 0,5	14,9 ± 0,4	0,564
Длительность ИВЛ, сутки	5,65 ± 4,90	9,1 ± 6,6	0,04
Сроки разрешения пневмонии, сутки	14,2 ± 6,7 (n = 10)	17,3 ± 9,2 (n = 11)	0,044
РаО <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> при поступлении (мм рт. ст.)	192,2 ± 34,6	188,7 ± 39,6	0,623
Лейкоциты (WBC) (10 <sup>9</sup> /л)	11,2 ± 4,6	11,9 ± 6,6	0,319
Абсолютное число лимфоцитов (ЛЦ) (10 <sup>9</sup> /л)	1,10 ± 0,52	0,97 ± 0,53	0,529
Тромбоциты (PLT) (10 <sup>9</sup> /л)	219,3 ± 88,9	253,4 ± 101,4	0,112
Уровень СРБ (мг/л)	115,8 ± 64,3	122,5 ± 79,5	0,213
РСТ (нг/мл)	5,4 ± 4,2	6,2 ± 5,8	0,612
Альбумин (г/л)	28,1 ± 5,2	27,7 ± 6,1	0,713

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических и лабораторных данных пациентов, получавших и не получавших ингаляционный колистин в схемах этиотропной АБТ  
Table 1. Clinical and laboratory profile comparison in patients receiving and not receiving inhaled colistin in etiotropic therapy

возбудителей с множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам (57,4 % пациентов), выявленная в нашем исследовании, в целом перекликается с данными современных исследований [6, 7]. Мы считаем, что этот факт объясняется еще и тем, что данная категория пациентов имеет частую кратность госпитализаций, увеличенное число имплантированных инвазивных «девайсов», а также ареактивную иммунную систему.

В целом неэффективность и отсутствие прямого влияния на летальность эмпирической АБТ можно объяснить самим возбудителем, а также большой долей БЛРС, что весьма характерно для *Kl. pneumoniae* [7].

Отсутствие достоверной разницы в возрасте и в балльной оценке коморбидной патологии говорит о том, что данные факторы риска не являлись значимыми в нашем исследовании, хотя могли вносить свой вклад в развитие полиорганной недостаточности и дальнейшую функцию внешнего дыхания после выписки из стационара [9]. Наличие лимфопении (абсолютное число ЛЦ  $< 1,2 \times 10^9/\text{л}$ ) и гипоальбуминемии в обеих группах пациентов указывают на исходные иммуносупрессию и нутритивную недостаточность среди пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией. Доказано, что данный клиничко-лабораторный симптомокомплекс достоверно ухудшает прогноз инфекционных заболеваний [9, 10].

По нашим результатам, использование шкал SOFA и APACHE II не дает возможности стратификации и определения дальнейшего прогноза на этапе госпитализации в ОРИТ, что согласуется с данными современных исследователей [8, 9]. Однако в нашем исследовании также достоверно показано ( $p < 0,0001$ ), что шкала SOFA может использоваться в качестве одного из инструментов оценки эффективности терапии, в том числе антибактериальной [11]. При анализе данных лабораторных исследований, достоверно показано ( $p = 0,07$ ), что прокальцитонин как один из биомаркеров сепсиса и ТВП обладает прогностическими свойствами, а также является одним из инструментов оценки эффективности антибактериальной терапии [11, 12].

Сроки ИВЛ статистически значимо ( $p = 0,04$ ) различались между группами пациентов, получавших и не получавших ИК, что соответствует данным более крупных исследований. Также при сравнении пациентов, находившихся на ИВЛ, отмечалось достоверное снижение сроков разрешения пневмонии по данным инструментальных исследований в группе пациентов, получавших ИК [6, 12]. Однако в нашем исследовании не было установлено достоверной разницы между сроками ИВЛ ( $p = 0,09$ ) у выживших и умерших пациентов, получавших ИК, вероятно, из-за незначительной выборки пациентов. Часто эффективность ингаляционных антибиотиков активно подвергается критике, при этом ссылаются на отсутствие снижения летальности при их применении [13]. Также не рекомендуется рутинное использование ИК при тяжелой пневмонии у пациентов, сохранивших приемлемую

Параметр	Умершие пациенты (n = 10)	Выжившие пациенты (n = 10)	Критерий p (Mann—Whitney U Test)
Возраст пациентов (лет)	76,9 ± 10,8	68,0 ± 12,5	0,165
Сроки в ОРИТ (сутки)	7,5 ± 6,2	7,40 ± 4,38	0,353
PSI/PORT (баллы)	171,8 ± 21,4	166,3 ± 20,1	0,579
Оценка по SOFA на момент поступления	3,7 ± 2,0	3,7 ± 3,5	1
Оценка по SOFA в динамике	8,7 ± 6,2	4,3 ± 3,4	0,042
Оценка по SOFA на момент исхода	12,2 ± 8,3	1,8 ± 1,0	0,0001
Длительность ИВЛ	6,2 ± 4,9	5,1 ± 2,6	0,09
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> на момент исхода (мм рт. ст.)*	104,0 ± 29,2	286,0 ± 41,4	0,042
WBC (10 <sup>9</sup> /л)*	15,2 ± 9,9	12,30 ± 7,57	0,579
Абсолютное число лимфоцитов (10 <sup>9</sup> /л)*	0,89 ± 0,74	0,85 ± 0,42	0,393
PLT (10 <sup>9</sup> /л)*	227,90 ± 106,97	211,4 ± 120,5	0,529
Уровень СРБ (мг/л)*	140,30 ± 81,44	145,6 ± 97,5	0,796
РСТ (нг/мл)*	11,36 ± 9,20	3,97 ± 2,81	0,007
Альбумин (г/л)*	24,50 ± 4,48	25,7 ± 4,11	0,529

\* Лабораторные данные указаны на момент инициации терапии колистином.

Таблица 2. Сравнение пациентов, получивших ИК, в зависимости от выживаемости  
Table 2. Comparison of patients with inhaled colistin therapy by survival

чувствительность к внутривенным антибиотикам [14]. Однако согласно проведенному в нашей стране исследованию применение ингаляционных антибиотиков, в том числе ИК, до сих пор имеет значительное распространение, особенно при нозокомиальных пневмониях [15].

Необходимо отметить, что наша работа имела некоторые ограничения. Одним из основных недостатков исследования явилось то, что выборка пациентов была относительно небольшой и отсутствовала рандомизация. Выявленные результаты невозможно экстраполировать на всю популяцию ввиду малочисленности исследуемой выборки, что требует дальнейшего подтверждения полученных результатов на более значимой выборке больных.

## Выводы

Необходим учет факторов риска наличия полирезистентных возбудителей у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией при выборе стартовой эмпирической антибактериальной терапии.

Добавление ингаляционного полимиксина в схему терапии тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной *Kl. pneumoniae*, достоверно снижает длительность ИВЛ и сроки разрешения пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста, но не влияет на выживаемость

**Информация о конфликте интересов.**  
Конфликт интересов отсутствует.

**Информация о спонсорстве.**  
Данная работа не финансировалась.

## Список литературы

- 1 Кузовлев А.Н., Гречко А.В. Ингаляционные антибиотики в реаниматологии: состояние проблемы и перспективы развития (обзор). *Общая реаниматология*. 2017;13(5):69–84. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-69-84
- 2 Rello J., Solé-Lleonart C., Rouby J.J., Chastre J., Blot S., Poulakou G., et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):629–39. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011
- 3 Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D.A., Palmer L.B., et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61–111. DOI: 10.1093/cid/ciw353
- 4 Korbila I.P., Michalopoulos A., Rafailidis P.I., Nikita D., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(8):1230–6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x
- 5 Tumbarello M., De Pascale G., Trearicchi E.M., De Martino S., Bello G., Maviglia R., 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):1768–75. DOI: 10.1378/chest.13-1018
- 6 Doshi N.M., Cook C.H., Mount K.L., Stawicki S.P., Frazee E.N., Personett H.A., et al. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2013;13(1):45. DOI: 10.1186/1471-2253-13-45
- 7 Белобородов В.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум». *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(1):52–83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83
- 8 Ahnert P., Creutz P., Horn K., Schwarzenberger F., Kiehnopf M., Hosain H., et al. Sequential organ failure assessment score is an excellent operationalization of disease severity of adult patients with hospitalized community acquired pneumonia — results from the prospective observational PROGRESS study. *Crit Care*. 2019;23(1):110. DOI: 10.1186/s13054-019-2316-x
- 9 Innocenti F., Tozzi C., Donnini C., De Villa E., Conti A., Zanobetti M., et al. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Intern Emerg Med*. 2018;13(3):405–12. DOI: 10.1007/s11739-017-1629-5
- 10 Кругьякова Л.В., Нарышкина С.В., Одириев А.Н. Современные аспекты внебольничной пневмонии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019;(71):120–34. DOI: 10.12737/article\_5c89acc410e1f3.79881136
- 11 Dombrovskiy V.Y., Martin A.A., Sunderram J., Paz H.L. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1244–50. DOI: 10.1097/01.CCM.0000261890.41311.E9
- 12 Kim J.H., Seo J.W., Mok J.H., Kim M.H., Cho W.H., Lee K., et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;74(5):207–14. DOI: 10.4046/trd.2013.74.5.207
- 13 Кузовлев А.Н., Лазарев В.В., Шабанов А.К., Кузьков В.В., Китишвили И.З., Зыбин К.Д. и др. Ингаляционные антибиотики в реаниматологии (анкетный опрос врачей — анестезиологов-реаниматологов). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2020;(3):88–94. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-88-94
- 14 Karvouniaris M., Makris D., Zygoulis P., Triantaris A., Xitsas S., Mantzarlis K., et al. Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1732–9. DOI: 10.1183/13993003.02235-2014
- 15 Wunderink R.G. POINT: Should inhaled antibiotic therapy be used routinely for the treatment of bacterial lower respiratory tract infections in the ICU setting? Yes. *Chest*. 2017;151(4):737–9. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.006

## References

- 1 Kuzovlev A.N., Grechko A.V. Inhaled Antibiotics in Reanimatology: Problem State and Development Prospects (Review). *General Reanimatology*. 2017;13(5):69–84 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-69-84
- 2 Rello J., Solé-Lleonart C., Rouby J.J., Chastre J., Blot S., Poulakou G., et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(9):629–39. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011
- 3 Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D.A., Palmer L.B., et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61–111. DOI: 10.1093/cid/ciw353
- 4 Korbila I.P., Michalopoulos A., Rafailidis P.I., Nikita D., Samonis G., Falagas M.E. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(8):1230–6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x
- 5 Tumbarello M., De Pascale G., Trearicchi E.M., De Martino S., Bello G., Maviglia R., 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):1768–75. DOI: 10.1378/chest.13-1018
- 6 Doshi N.M., Cook C.H., Mount K.L., Stawicki S.P., Frazee E.N., Personett H.A., et al. Adjunctive aerosolized colistin for multi-drug resistant gram-negative pneumonia in the critically ill: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2013;13(1):45. DOI: 10.1186/1471-2253-13-45
- 7 Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2020;17(1):52–83 (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83
- 8 Ahnert P., Creutz P., Horn K., Schwarzenberger F., Kiehnopf M., Hosain H., et al. Sequential organ failure assessment score is an excellent operationalization of disease severity of adult patients with hospitalized community acquired pneumonia — results from the prospective observational PROGRESS study. *Crit Care*. 2019;23(1):110. DOI: 10.1186/s13054-019-2316-x
- 9 Innocenti F., Tozzi C., Donnini C., De Villa E., Conti A., Zanobetti M., et al. SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Intern Emerg Med*. 2018;13(3):405–12. DOI: 10.1007/s11739-017-1629-5
- 10 Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Odireev A.N. Modern aspects of community-acquired pneumonia. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;(71):120–34 (In Russ.). DOI: 10.12737/article\_5c89acc410e1f3.79881136
- 11 Dombrovskiy V.Y., Martin A.A., Sunderram J., Paz H.L. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1244–50. DOI: 10.1097/01.CCM.0000261890.41311.E9
- 12 Kim J.H., Seo J.W., Mok J.H., Kim M.H., Cho W.H., Lee K., et al. Usefulness of plasma procalcitonin to predict severity in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;74(5):207–14. DOI: 10.4046/trd.2013.74.5.207
- 13 Kuzovlev A.N., Lazarev V.V., Shabanov A.K., Kuzkov V.V., Kitiashvili I.Z., Zybin K.D., et al. Inhaled antibiotics in intensive care medicine (survey of Russian intensivists). A retrospective observational study. *Annals of Critical Care*. 2020;3:88–94 (In Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-88-94
- 14 Karvouniaris M., Makris D., Zygoulis P., Triantaris A., Xitsas S., Mantzarlis K., et al. Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1732–9. DOI: 10.1183/13993003.02235-2014
- 15 Wunderink R.G. POINT: Should inhaled antibiotic therapy be used routinely for the treatment of bacterial lower respiratory tract infections in the ICU setting? Yes. *Chest*. 2017;151(4):737–9. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.006