

## НОЗОКОМИАЛЬНЫЙ ТРАХЕОБРОНХИТ В РЕАНИМАТОЛОГИИ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

А.Н. Кузовлев, А.К. Шабанов, А.В. Гречко

*НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР, Москва*

Обзор литературы освещает современное состояние проблемы нозокомиальной пневмонии и нозокомиального трахеобронхита. Обсуждается важная для реаниматологии концепция нозокомиального трахеобронхита, потенциальная роль ингаляционных антибиотиков в лечении данного состояния и возможности таким образом предупредить развитие нозокомиальной пневмонии.

- **Ключевые слова:** нозокомиальная пневмония, нозокомиальный трахеобронхит, сепсис, антибиотики, ингаляционные, колистин, тобрамицин

**Для корреспонденции:** Кузовлев Артем Николаевич — д-р мед. наук, заместитель руководителя по науке, заведующий лабораторией клинической патофизиологии НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР, Москва; e-mail: artem\_kuzovlev@mail.ru

## ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NOSOCOMIAL TRACHEOBRONCHITIS IN INTENSIVE CARE MEDICINE

A.N. Kuzovlev, A.K. Shabanov, A.V. Grechko

*V.A. Negovsky research institute of general reanimatology of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow*

This review highlights the current state of the problem of nosocomial pneumonia and nosocomial tracheobronchitis. The important concept for nosocomial tracheobronchitis, the role of inhaled antibiotics in the treatment of this condition and their ability to prevent the development of nosocomial pneumonia are discussed.

- **Keywords:** nosocomial pneumonia, nosocomial tracheobronchitis, sepsis, antibiotics, inhalation, colistin, tobramycin

**For correspondence:** Artem N. Kuzovlev — MD, DrMed, vice-director for science, head of the laboratory of clinical pathophysiology of critical states of the V.A. Negovsky research institute of general reanimatology Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology; Moscow; e-mail: artem\_kuzovlev@mail.ru



Нозокомиальный трахеобронхит (НТ), связанный с проведением искусственной вентиляции легких (*вентилятор-ассоциированный трахеобронхит*), — трахеобронхит, развившийся не ранее чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации [1].

К диагностическим признакам НТ относятся: температура выше 38 °С, лейкоцитоз больше  $12 \times 10^9/\text{л}$  или лейкопения ниже  $4 \times 10^9/\text{л}$ , плюс изменение характера мокроты на гнойный, увеличение ее количества, увеличение потребности в санации верхних дыхательных путей (обязательный признак), наличие влажных хрипов в легких. Важным диагностическим признаком НТ (в отличие от нозокомиальной пневмонии, НП) является *отсутствие новых инфильтратов в легких* [1]. Другой подход к диагностике НТ основан на систематическом ежедневном исследовании секрета нижних дыхательных путей с целью определения момента колонизации, спектра ми-

кроорганизмов, их чувствительности к антибиотикам, что позволяет начать раннюю целенаправленную антибиотикотерапию и тем самым предотвратить развитие НП. В 60–88 % случаев НТ вызван грамотрицательными микроорганизмами [1].

Нозокомиальный трахеобронхит представляет собой промежуточную стадию между колонизацией нижних дыхательных путей и нозокомиальной пневмонией, которая развивается у 10–30 % пациентов в критических состояниях на ИВЛ, летальность в данной категории пациентов достигает 76 % (атрибутивная летальность при НП 10 %) [2, 3]. Концепция нозокомиального трахеобронхита является принципиально важной в реаниматологии: фокусирование профилактических и лечебных мероприятий на данную нозологию, как промежуточный этап между колонизацией и пневмонией, может быть перспективным в отношении предупреждения развития НП у пациентов в критических состояниях на ИВЛ. Ингаляционные антибиотики особенно актуальны в этом отношении.

Основной проблемой антибиотикотерапии НП и НТ является недостаточное проникновение внутривенно вводимых антибиотиков в легкие, что не позволяет достичь в ткани легких концентрации антибиотика, превышающей минимальную подавляющую концентрацию (МПК) микроорганизма, что увеличивает риск развития антибиотикорезистентных форм микроорганизмов [4]. Существует несколько вариантов решения данной проблемы: увеличение дозы внутривенных антибиотиков; продленные инфузии антибиотиков с учетом фармакокинетики препаратов (впрочем, сравнительное исследование продленной инфузии дорипенема и имипенема/циластатина было остановлено вследствие высокой летальности в группе дорипенема [5], что также было показано и в других исследованиях [6, 7]); комбинированное введение внутривенных антибиотиков (например, бета-лактамы плюс аминогликозид или фторхинолон; но ни в одном из метаанализов не было доказано большей эффективности комбинированной антибиотикотерапии по сравнению с монотерапией [8]); длительная антибиотикотерапия (не было показано увеличения выживаемости при увеличении длительности антибиотикотерапии до 14–15 сут по сравнению с 7–8 сут [9]; существует риск суперинфекции антибиотикорезистентной флорой при проведении антибиотикотерапии более 15 сут) [10].

В связи с вышесказанным использование ингаляционных антибиотиков (ИА) в качестве дополнения к системным является перспективным направлением в реаниматологии, особенно применительно к лечению НТ.

Ингаляционные антибиотики проникают непосредственно в очаг инфекции, где достигают высоких концентраций (существует возможность достижения концентраций в смывах из легких более 5000 мг/мл) [11, 12]. При этом уменьшается риск побочных эффектов и развития резистентных форм микроорганизмов [13, 14]. В экспериментальных исследованиях показаны снижение бактериальной нагрузки в легких и высокая концентрация антибиотиков в ткани легких при ингаляционном введении антибиотиков по сравнению с внутривенным. Имеются доказательные данные о том, что назначение ИА сопровождается снижением общего количества используемых у данного пациента системных антибиотиков, что важно для снижения антибиотикорезистентности микроорганизмов в стационаре и для формирования программ рациональной антибиотикотерапии [15, 16].

Ингаляционный путь введения используется для лекарственных препаратов различных групп. Данные опросов показывают, что 99 % врачей отделений реаниматологии используют ингаляционный способ введения лекарственных препаратов, 43 % из них применяют небулайзеры (55 % — струйные, 44 % — ультразвуковые, 14 % — с вибрирующей пластиной); 80 % применяют ингаляционный колистин. Ингаляционное применение антибиотиков колистина, тобрамицина, цефалоспоринов, амфотерицина В, пентамидина в профилактике и лечении инфекций легких у различных категорий больных используется уже более 50 лет. Наибольший опыт использования ИА накоплен при лечении острой

и хронической синегнойной инфекции при муковисцидозе и бронхоэктатической болезни [3, 12].

Для проведения эффективной ингаляционной антибиотикотерапии необходимо использовать специальные ингаляционные формы препаратов и современные небулайзеры, предпочтительно с вибрирующей пластиной (mesh-небулайзеры), в которых используется пьезоэффект для генерации аэрозоля. Данный тип небулайзеров обеспечивает формирование капель аэрозоля размером 2,1 мкм и доставку до 70 % дозы лекарственного препарата в легкие; температура аэрозоля не изменяется в процессе ингаляции; поток аэрозоля минимально влияет на параметры ИВЛ; сохраняется возможность увлажнения дыхательной смеси; распыление лекарственного препарата синхронизировано с фазой вдоха; требуется меньший объем лекарственного препарата для эффективной ингаляции. Существуют также специальные коммерческие системы доставки ИА (PARI Investigational eFlow InlineNebulizer System, система для ингаляции тобрамицина, TOBI®; система для ингаляции амикацина Amikacin Inhale), которые значительно увеличивают эффективность доставки аэрозоля в дистальные дыхательные пути, но их клиническая эффективность пока что не доказана [3, 12–14].

По данным анкетного опроса по ингаляционным антибиотикам 2018 г., 49,4 % ИА назначали по поводу НТ (74,3 % — по поводу НП). 63,6 % ИА назначали по поводу инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, в 91,7 % случаев — после получения положительных бактериальных культур мокроты. По сравнению с опросом 2014 г. зарегистрировано снижение частоты применения ИА для профилактики НП (снижение с 50,6 до 7,7 %) и по поводу колонизации (снижение с 52,9 до 25,3 %). К сожалению, в подавляющем большинстве случаев для ингаляции антибиотиков используют струйные небулайзеры, что не рекомендовано вследствие низкой эффективности доставки аэрозоля антибиотика. В большинстве случаев назначали ингаляционный колистин и амикацин [17].

Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний не рекомендует ингаляционные антибиотики к применению [18]. В рекомендациях Американского общества инфекционных заболеваний 2016 г. указано, что при наличии чувствительности только к аминогликозидам или колистину предпочтительно проводить комбинированное лечение данными антибиотиками (внутривенно + ингаляционно). Данные метаанализа IDSA показывают, что использование ингаляционных антибиотиков в качестве дополнения к системным увеличивает частоту разрешения НП (RR 1,29) без влияния на летальность (RR 0,84) или частоту развития побочных эффектов (RR 1,11) [19]. В Российских национальных рекомендациях «Нозокомиальная пневмония у взрослых» 2016 г. рекомендовано применять ИА в качестве дополнения к системным. Отмечено, что решение о назначении ингаляционной антибиотикотерапии должен принимать консилиум федеральной специализированной медицинской организации при условии наличия добровольного информированного

согласия пациента или его законных представителей (Приказ Минздравсоцразвития России от 09.08.2005 № 494 «О применении лекарственных средств у больных по жизненным показаниям») [1].

Рекомендован следующий алгоритм использования ингаляционных антибиотиков [1, 3, 12]:

1. Оценить степень тяжести и этиологическую структуру НП.
2. Оценить наличие показаний и противопоказаний к использованию ИА у данного пациента. Ингаляционные антибиотики назначаются только на фоне лечения системными антибиотиками!
3. Перед началом ингаляции антибиотика выполнить санацию трахеобронхиального дерева (санационный катетер, при необходимости — фибробронхоскопия), использовать муколитики (флуимуцил 300 мг в/в 1–2 раза в сут).
4. При высоком риске развития бронхоспазма у данного пациента — *перед ингаляцией антибиотика и после нее* использовать бронходилататоры через небулайзер (ипратропия бромид 0,5 мг; беродуал 20 капель и др.). Также эффективна продленная инфузия эуфиллина 240 мг/сут.
5. Выполнить коррекцию режима ИВЛ — использовать дыхательный контур без увлажнителя, снять фильтр-тепловлагообменник на время ингаляции, поместить его на клапан выдоха (для предотвращения обструкции клапана выдоха медикаментом); поместить небулайзер на аппарат ИВЛ в месте присоединения линии вдоха или на линию вдоха контура в 30 см от тройника (нужен специальный контур); использовать дыхательный объем около 500 мл (не меньше) для взрослых; обеспечить поток газа около 40 л/мин (более высокий поток хуже), соотношение вдоха к выдоху — более 1 : 2; выключить потоковый триггер.
6. Подготовить *стерильный* небулайзер, включить его в дыхательный контур больного, заполнить лекарственным препаратом. Не следует смешивать раствор ИА для ингаляций с другими лекарственными препаратами. При работе с небулайзером строго следовать инструкциям производителя. Режим дозирования определяется инструкцией в препарату и национальными рекомендациями [1].
7. Выполнить ингаляцию препарата через небулайзер: ингаляция проводится до тех пор, пока раствор ИА в небулайзере не закончится.
8. После завершения процедуры проверить остаточный объем препарата в небулайзере, удалить небулайзер из дыхательного контура, провести его обработку в соответствии с рекомендациями производителя. Следует уделять особое внимание дезинфекции небулайзера во избежание его колонизации нозокомиальной микрофлорой.
9. Установить фильтр-тепловлагообменник на Y-образный тройник, вернуть прежние настройки аппарата ИВЛ.
10. Продолжительность лечения ИА — в настоящее время нет доказательной базы по данному вопросу, не-

обходимо руководствоваться клиническими данными и собственным опытом.

В наших исследованиях проводилось изучение эффективности ИА при нозокомиальной пневмонии: была доказана эффективность ингаляционного колистина 2 млн ед. 3 раза в сут в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии при лечении НП, вызванной полирезистентными грамотрицательными возбудителями: частота разрешения ПН составила 75 % (против 52 % в группе без ингаляционного колистина (группа 2),  $p = 0,0295$ ); эрадикация патогенных микроорганизмов к 7-м сут лечения была достигнута у 80 % пациентов и у 60 % в группе 2 ( $n = 12$ ) ( $p > 0,05$ ); при использовании ингаляционного колистина перевод на самостоятельное дыхание был выполнен раньше, чем без него, —  $7,6 \pm 1,6$  сут против  $11,7 \pm 3,4$  сут ( $p = 0,0000$ ); при применении ингаляционного колистина сроки пребывания в отделении реаниматологии были меньше, чем без него, —  $12,0 \pm 3,4$  сут vs  $16,3 \pm 3,4$  сут в группе 2 ( $p = 0,0000$ ) [20]. Ранее аналогичные результаты были получены в отношении ингаляционного тобрамицина (достижение более быстрого разрешения НП, более раннего перевода пациентов на самостоятельное дыхание) [21]. В наших исследованиях не было найдено достоверных различий между ингаляционным тобрамицином и ингаляционным колистином по клиническим исходам [20, 21].

Развитие у пациента в критическом состоянии на ИВЛ НТ является фактором риска увеличения продолжительности пребывания в отделении реанимации (ОШ 3,04; 95 % ДИ 1,35–6,85;  $p = 0,01$ ) [22]. Martin-Loeches I. и соавт. [23] показали, что адекватная антибиотикотерапия НТ ассоциирована со значительно меньшим прогрессированием в НП (8 % против 29 % в группе с неадекватной антибиотикотерапией; ОШ 0,21; 95 % ДИ 0,11–0,41). Летальность при НП была значительно выше, чем при НТ (40 % против 29 %). Независимым фактором риска летального исхода при НТ является оценка по шкале APACHE I (ОШ 1,18 на каждую единицу балльной оценки; 95 % ДИ 1,05–1,38;  $p = 0,01$ ) и длительность ИВЛ (ОШ 1,09 на каждый день ИВЛ; 95 % ДИ 1,03–1,17;  $p = 0,004$ ). В популяции педиатрических пациентов было доказано, что рациональная антибиотикотерапия позволяет снизить частоту перехода НТ в НП до 13,9 %. Частота развития НП на фоне НТ составляет 11–32,1 % [24]. В исследовании Nseir S. и соавт. было доказано, что неадекватная антибиотикотерапия при НТ ассоциирована с худшими исходами, а также, что у пациентов, у которых НТ осложняется НП, летальность выше и больше продолжительность ИВЛ и пребывания в отделении реанимации [25, 26].

В двух рандомизированных исследованиях было доказано, что использование ИА значительно снижает частоту развития нозокомиальной пневмонии при НТ, уменьшает время перевода пациентов на самостоятельное дыхание, количество используемых антибиотиков и антибиотикорезистентность [27, 28]. При этом применение ИА при нозокомиальном трахеобронхите с целью профилактики НП не сопровождается ростом антибиотикорезистентно-

сти [29]. Напротив, показано, что частота полирезистентных форм микроорганизмов снижается при применении ингаляционного колистина при НТ с целью профилактики НП (ОШ 0,33; 95 % ДИ 0,12–0,88) [30].

Результаты крупного метаанализа 2016 г. показывают, что в настоящее время доказательных данных для рекомендации использования ИА при НТ недостаточно [31]. С другой стороны, по данным наиболее актуального метаанализа 2018 г., применение ИА при НТ позволяет *снизить частоту развития НП* (ОШ 0,53; 95 % ДИ 0,34–0,84), но не влияет на летальность. Причем данный эффект максимально выражен именно при ингаляционном применении антибиотиков (ОШ 0,46; 95 % ДИ 0,22–0,97), но не при инстиляции антибиотиков в трахею (ОШ 0,57; 95 % ДИ 0,28–1,15) [32].

Таким образом, концепция нозокомиального трахеобронхита является принципиальной в реаниматологии. Ранняя диагностика и лечение нозокомиального трахеобронхита потенциально позволяют предупредить развитие нозокомиальной пневмонии и улучшить исходы лечения пациентов в критических состояниях. Ингаляционные антибиотики обладают значительным потенциалом в отношении лечения нозокомиального трахеобронхита. В настоящее время доказательная база недостаточна для того, чтобы уверенно рекомендовать использование ИА при нозокомиальном трахеобронхите. Данный обзор литературы подчеркивает актуальность проблемы и необходимость проведения проспективных рандомизированных исследований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Кузовлев А.Н., Шабанов А.К. — подготовка исходного варианта обзора литературы, оформление в соответствии с правилами журнала; Гречко А.В. — согласование концепции обзора литературы и редактирование его финальной версии.

#### ORCID авторов

Кузовлев А.Н. — 0000-0002-5930-0118

Шабанов А.К. — 0000-0002-3417-2682

Гречко А.В. — 0000-0003-3318-796X

## Литература/References

1. *Гельфанд Б.Р.* Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.: МИА, 2016. [Gelfand B.R. Nozokomial'naya pnevmoniya u vzroslyh. Rossijskie nacional'nye rekomendacii. Moscow: MIA, 2016. (In Russ)]
2. *Susan E., Coffin M.M., Klompas M., et al.* Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology.* 2008; 29: S31–40. doi: 10.1086/591062.
3. *Кузовлев А.Н., Гречко А.В.* Ингаляционные антибиотики в реаниматологии: состояние, проблемы и перспективы развития. *Общая реаниматология.* 2017, 13(5): 69–85. [Kuzovlev A.N., Grechko A.V. Ingalyacionnyye antibiotiki v reanimatologii: sostoyanie, problemy i perspektivy razvitiya. *Obshchaya reanimatologiya,* 2017, 13(5): 69–85. (In Russ)]. doi: dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2017-5-69-84.
4. *Imberti R., Cusato M., Villani P., et al.* Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest.* 2010; 138:1333–1339. doi: 10.1378/chest.10-0463.
5. *Kollef M.H., Chastre J., Clavel M., et al.* A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care.* 2012; 16(6): R218. doi: 10.1186/cc11862.
6. *Dulhunty J.M., Roberts J.A., Davis J.S., et al.* A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in severe sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192(11): 1298–1305. doi: 10.1164/rccm.201505-0857OC.
7. *Tamma P.D., Putcha N., Suh Y.D., et al.* Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect. Dis.* 2011; 11: 181. doi: 10.1186/1471-2334-11-181.
8. *Marcus R., Paul M., Elphick H., et al.* Clinical implications of beta-lactam-aminoglycoside synergism: systematic review of randomized trials. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2011; 37(6): 491–503. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.11.029.
9. *Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y., et al.* Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA.* 2003; 290(19): 2588–2598.
10. *Wunderink R.G.* POINT: Should Inhaled Antibiotic Therapy Be Used Routinely for the Treatment of Bacterial Lower Respiratory Tract Infections in the ICU Setting? *Chest.* 2017; 151(4): 737–739. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.006.
11. *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; 38(2): 263–271. doi: 10.1007/s00134-011-2420-0.
12. *Le J., Ashley E.D., Neuhauser M.M., et al.* Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2010; 30(6): 562–584. doi: 10.1592/phco.30.6.562.
13. *Weers J.* Inhaled antimicrobial therapy — barriers to effective treatment. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2015, 85: 24–43. doi: 10.1016/j.addr.2015.04.014.
14. *Lu Q., Yang J., Liu Z., et al.* Nebulized Antibiotics Study Group. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(1): 106–115. doi: 10.1164/rccm.201011-1894OC.
15. *Ferrari F., Lu Q., Girardi C., Petitjean O., et al.* Nebulized ceftazidime in experimental pneumonia caused by partially resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med.* 2009; 35:1792–1800. doi: 10.1007/s00134-009-1605-2.
16. *Lu Q., Girardi C., Zhang M., et al.* Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 1147–1155. doi: 10.1007/s00134-010-1879-4.
17. *Alves J., Alp E., Koulenti D., et al.* Nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated adults in 2017: an international cross-sectional survey. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 37(4): 785–794. doi: 10.1007/s10096-017-3175-5.
18. *Rello J., Solé-Lleonart C., Rouby J.J., 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): 629–639. doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.011.
19. *Kalil A., Metersky M., Klompas M., 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): 575–582. doi: 10.1093/cid/ciw504.
20. *А.Н. Кузовлев, А.К. Шабанов, А.М. Голубев, В.В. Мороз.* Оценка эффективности ингаляционного колистина при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология.* 2017; 13(6): 60–74.

- [A.N. Kuzovlev, A.K. Shabanov, A.M. Golubev, V.V. Moroz. Ocenka ehffektivnosti ingalyacionnogo kolistina pri nozokomial'noj pnevmonii. *Obshchaya reanimatologiya*. 2017; 13(6): 60–74. (In Russ)] doi: dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2017-6-60-73.
21. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М. Ингаляционные антибиотики в лечении нозокомиальной пневмонии. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 4: 68–74.
  22. Karvouniaris M., Makris D., Manoulakas E., et al. Ventilator-associated tracheobronchitis increases the length of intensive care unit stay. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2013; 34(8): 800–808. doi: 10.1086/671274.
  23. Martin-Loeches I., Povoia P., Rodríguez A., et al. TAVeM study. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3(11): 859–868. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00326-4.
  24. Craven D.E., Lei Y., Ruthazer R., et al. Incidence and outcomes of ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia. *Am. J. Med.* 2013; 126: 542–549. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.12.012.
  25. Nseir S., Deplanque X., Di Pompeo C., et al. A Risk factors for relapse of ventilator-associated pneumonia related to non-fermenting Gram negative bacilli: a case-control study. *J. Infect.* 2008; 56: 319–325. doi: 10.1016/j.jinf.2008.02.012.
  26. Luna C.M., Aruj P., Niederman M.S., et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 158–164.
  27. Palmer L.B., Smaaldone 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. doi: 10.1097/CCM.0b013e31817c0f9e.
  28. Nseir S., Favory R., Jozefowicz E., et al. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit. Care.* 2008; 12(3): R62. doi: 10.1186/cc13940.
  29. Claridge J.A., Edwards N.M., Swanson J., et al. Aerosolized ceftazidime prophylaxis against ventilator-associated pneumonia in high-risk trauma patients: results of a double-blind randomized study. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2007; 8(1): 83–90. doi: 10.1089/sur.2006.042.
  30. Karvouniaris M., Makris D., Zygoulis P., et al. Nebulized colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur. Respir. J.* 2015; 46(6): 1732–1739. doi: 10.1183/13993003.02235-2014.
  31. Russell C.J., Shiroishi M.S., Siantz E., et al. The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis: a systematic review. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16: 40. doi: 10.1186/s12890-016-0202-8.
  32. Póvoa F.C.C., Cardinal-Fernandez P., Maia I.S., et al. Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care.* 2018; 43: 240–245. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.09.019.

Поступила 04.03.2018