

Введение антибиотиков в дыхательные пути: способы повышения эффективности при лечении госпитальной пневмонии

А.А. Биркун

Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Россия

При наличии весомых теоретических преимуществ, методика введения антибактериальных препаратов в дыхательные пути с целью лечения острой пневмонии все еще не нашла широкого применения в клинической практике. Ограничением на пути внедрения методики служит не только недостаток достоверных клинических данных, подтверждающих результативность такой терапии, но и сомнения относительно эффективности доставки антибиотика в очаг инфекции. В статье представлен обзор

способов повышения эффективности противомикробной терапии при введении антибиотиков в дыхательные пути. В частности, обсуждается использование экзогенного легочного сурфактанта как перспективного средства доставки эндотрахеально введенных противомикробных препаратов.

Ключевые слова: пневмония, антибактериальная терапия, легочный сурфактант, ингаляция, инстилляция, *Pseudomonas aeruginosa*, heliox, перфторуглерод, сухой порошок.

Administration of Antimicrobials into Respiratory Tract: Methods to Improve Efficacy in the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia

A.A. Birkun

Crimean State Medical University named after S.I. Georgievskiy, Simferopol, Russia

Despite the availability of substantial theoretical benefits, the method of antibacterial administration via the respiratory tract to treat acute pneumonia has yet to be widely implemented in clinical practice. The introduction of the method is restricted both by deficit of reliable clinical data to prove the effectiveness of such therapy, and by doubts as for efficacy of antibiotic delivery into the focus of pulmonary infection. The article presents a review of

methods for enhancement of antibacterial therapy when administered via respiratory pathways. In particular, use of exogenous pulmonary surfactant as a promising agent for delivery of intratracheally administered antibiotics is discussed.

Key words: pneumonia, antimicrobial therapy, pulmonary surfactant, inhalation, instillation, *Pseudomonas aeruginosa*, heliox, perfluorocarbon, dry powder.

Контактный адрес:
Алексей Алексеевич Биркун
Эл. почта: birkunalexei@gmail.com

Тогда как эффективность антибактериальной терапии *нозокомальной пневмонии* (НП) зависит от накопления достаточного количества антибиотика в очаге инфекции, способность внутривенно или внутримышечно введенных антибиотиков проникать в легочную ткань может быть существенно ограничена [1, 2]. Острая пневмония, кроме того, сопровождается легочной вазоконстрикцией и региональным тромбозом, что приводит к нарушениям перфузии и дополнительному ухудшению проникновения антибиотиков в паренхиму легких из кровотока [3]. Как следствие, даже при правильном первоначальном выборе антибиотика эффективность лечения бывает недостаточной, что может потребовать увеличения доз и приводит к повышению риска развития системных токсических эффектов. Формирование недостаточной концентрации антибиотика в очаге инфекции также является фактором, который в значительной мере предрасполагает к селекции полирезистентных штаммов микроорганизмов [3].

Введение антибактериальных препаратов в дыхательные пути может обеспечивать высокую концентрацию антибиотика в очаге легочной инфекции при низком уровне проникновения препарата в системный кровоток и, следовательно, низком уровне системной токсичности [2, 4].

В настоящее время ведущие научные сообщества, разрабатывающие рекомендации по лечению респираторных инфекций, не поддерживают использование ингаляций или инстилляций антибиотиков в качестве стандартного лечения, ссылаясь на недостаток достоверных клинических данных, подтверждающих эффективность такой терапии [5, 6]. Так, в рекомендациях по лечению НП Американского торакального общества [5] ингаляционное введение антибиотиков рассматривается лишь как вспомогательный метод лечения пневмонии, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, при отсутствии эффекта от системной антибактериальной терапии.

Одним из ограничений для широкого применения аэрозольной и инстилляционной антибактериальной терапии при НП является отсутствие уверенности в целевой доставке раствора антибиотика в очаг воспаления [2]. Создание недостаточной концентрации антибиотика в пневмоническом очаге может быть обусловлено как несовершенством технологии введения препарата, так и структурно-функциональными особенностями воспалительного процесса.

Эффективность аэрозольной терапии зависит, в частности, от типа небулайзера, размера частиц аэрозоля, режима ИВЛ, структуры дыхательного

контура [2, 7, 8]. Известно, что большое количество частиц, генерируемых традиционно применяемыми небулайзерами, при механической вентиляции оседает в дыхательном контуре и трахеобронхиальном дереве, не достигая альвеолярного отдела легких, тогда как небулайзеры нового поколения (так называемые меш-небулайзеры; англ. *vibrating-mesh nebulisers*) способны существенно повысить эффективность аэрозольной терапии [9]. Оптимизированная техника ингаляции позволяет доставлять в дистальные отделы легких от 40 до 60% дозы антибиотика, введенной в небулайзер [3].

Однако даже наиболее совершенные аппараты и методы ингаляции или инстилляций, с помощью которых достигается высокая концентрация антибиотика в трахее и бронхах, не гарантируют высокого содержания препарата в очаге инфекции [2]. Как у экспериментальных животных, так и у человека развитие острой пневмонии (в том числе НП) может сопровождаться множественной обструкцией бронхиол вязким гнойным секретом, который препятствует проникновению введенного в дыхательные пути антибиотика в инфицированную легочную паренхиму [7]. Чем тяжелее протекает пневмония, тем хуже происходит распределение ингалированного антибиотика в инфицированных отделах легких [10]. Кроме того, при легочной инфекции возрастает проницаемость альвеолокапиллярного барьера, что приводит к усиленному проникновению введенных в дыхательные пути антибиотиков в кровоток, увеличению риска системного токсического воздействия и снижению концентрации антибиотика в легочной ткани [7].

В связи с описанными ограничениями противомикробной терапии при введении антибиотиков в дыхательные пути, представляется целесообразной разработка способов повышения ее эффективности, которые бы учитывали особенности патогенеза острого воспалительного процесса в легких.

Использование смеси гелия с кислородом (*Heliox*[®]) может улучшать распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях как при спонтанном дыхании, так и при заполнении дыхательного контура во время ИВЛ [2]. Гелиево-кислородная смесь в основном изучается как средство доставки аэрозоля бронхолитиков при лечении бронхиальной астмы и обструктивной болезни легких [11–14]. Эффективность применения смесей гелия с кислородом и азота с кислородом в качестве носителей аэрозольных частиц антибиотика (цефтазидима) при экспериментальной пневмонии была изучена М. Tonnellier и соавт. [15]. По сравнению с внутривенным введением, аэрозольная терапия сопровождалась увеличением внутрилегочной кон-

центрации цефтазидима в 5–30 раз. Использование гелиево-кислородной смеси способствовало существенному дополнительному увеличению концентрации цефтазидима в легочной ткани здоровых поросят, однако у животных с пневмонией подобного эффекта не наблюдалось [15]. Роль гелиево-кислородной смеси при ингаляции антибиотиков больным с острым воспалением легких требует дальнейшего изучения.

Перфторуглеродные соединения при введении в дыхательные пути способны распространяться в периферических отделах легких и раскрывать ателектазированные участки, что приводит к улучшению газообмена и оказывает положительное влияние на течение острого легочного повреждения [16–19]. Учитывая эту особенность перфторуглеродов, предложено использовать их в качестве средств, улучшающих доставку антибиотиков в пневмонический очаг при проведении жидкостной вентиляции легких. А. R. Franz и соавт. [20] применяли интратрахеальное введение смеси эмульсий перфторуглерода и антибиотиков (гентамицина и ванкомицина) кроликам с нормальным или пониженным содержанием сурфактанта. При инстиляции комплекса перфторуглерод–антибиотик внутрилегочная концентрация гентамицина и ванкомицина была выше, чем при внутривенном введении антибактериальных препаратов в терапевтической дозе. Высказано предположение, что инстиляционное введение антибактериальных препаратов на фоне жидкостной вентиляции легких может оказывать положительное влияние при лечении тяжелых форм пневмонии [20]. Другая группа исследователей подтвердила эффективность введения комбинации антибиотика и перфторуглерода с целью профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии у крыс [21]. M. J. Jeng и соавт. [22] продемонстрировали лучшее накопление меропенема в легочной ткани поросят с экспериментальным острым повреждением легких при интратрахеальном введении в сочетании с перфторуглеродом по сравнению с инстиляцией антибиотика с физраствором.

В качестве альтернативы стандартной аэрозольной антибактериальной терапии в некоторых случаях могут применяться ингаляции антибиотиков в форме сухого порошка [23, 24, 25]. Такие ингаляции легко выполняются при помощи портативных устройств, не требуют больших затрат времени и сложного дорогостоящего оборудования [26]. В исследовании с участием здоровых добровольцев показано, что при ингаляции сухого порошка тобрамицина, изготовленного с применением технологии Pulmosphere™, антибиотик распределялся

в легких в 9 раз эффективнее, чем при обычной небулайзерной терапии [27], а последующие клинические исследования у больных муковисцидозом подтвердили эффективность и безопасность этого метода при лечении хронической инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [28, 29]. В настоящее время разрабатываются и проходят испытания новые препараты антибиотиков для ингаляций в форме сухого порошка, которые возможно позволят использовать этот метод для лечения других форм легочной инфекции [30, 31, 32].

Использование липосомальных частиц в качестве средств доставки лекарственных препаратов было предложено более 40 лет назад. Липосомальные препараты производятся в промышленных масштабах и успешно применяются в различных областях клинической медицины [33, 34, 35, 36]. Липосомы представляют собой сферические частицы размером от нескольких нанометров до микрометров, мембрана которых образована естественными или синтетическими фосфолипидами (как правило, фосфатидилхолином) [37, 38]. Благодаря наличию одного или нескольких бимолекулярных липидных слоев, окружающих водную сердцевину, липосомы способны заключать в себе как гидрофобные, так и гидрофильные препараты [39]. В составе липосом лекарственные вещества защищены от быстрого разрушения и разведения в организме, что способствует повышению эффективности лечения и снижению токсичности [40]. Естественные или близкие к натуральным компоненты липосом нетоксичны, обладают свойствами биodeградации и биосовместимости, не вызывают антигенных или пирогенных реакций [34]. Фармакокинетические и фармакодинамические свойства липосом поддаются модификации путем изменения липидного состава, размера или заряда. Например, обработка поверхности липосом полиэтиленгликолем увеличивает продолжительность их существования за счет уменьшения захвата макрофагами [34].

Активно изучаются возможности включения специальных лигандов в состав фосфолипидных мембран липосом для улучшения целенаправленной доставки липосомальных препаратов [41–43]. Помимо перечисленных преимуществ липосомальных систем, применительно к антибактериальной терапии важно отметить, что липосомы, благодаря сходству билипидного слоя с клеточной мембраной, способны сливаться с бактериальными клетками, обеспечивая немедленное и непосредственное воздействие высокой дозы антибиотика на возбудителя инфекции [38]. Наряду с результатами доклинических испытаний экспериментальных препаратов [44–50], об эффективности и приемлемом про-

филе безопасности липосомальных антибиотиков при введении в дыхательные пути свидетельствует ряд клинических исследований [51–53]. В частности, продемонстрировано благоприятное влияние аэрозольного введения липосомальной формы амикацина (Amikase, Inamed, США) на микробиологические показатели и функцию легких при лечении инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, у пациентов с муковисцидозом [53]. На завершающей стадии клинической разработки находится липосомальная форма ципрофлоксацина для ингаляционного применения (Pulmaquin™, Aradigm Corp., США) [54]. У пациентов с бронхоэктазами этот препарат показал высокую эффективность в отношении *P. aeruginosa* при благоприятном профиле переносимости [55]. Недостатки применения липосомальных частиц в качестве системы доставки антибиотиков включают высокую стоимость сырья и оборудования для производства, сложность стерилизации (липосомы чувствительны к высокой температуре и некоторым видам излучения) и быстрое поглощение липосом клетками ретикулоэндотелиальной системы [34].

Экзогенный легочный сурфактант (англ. *surfactant, surface active agent*) обладает уникальными поверхностно-активными свойствами, благодаря которым он может использоваться в лечении воспалительных заболеваний легких не только с целью заместительной коррекции нарушений сурфактантной системы, но и в качестве средства доставки лекарственных препаратов в легочную паренхиму [56].

Легочный сурфактант представляет собой липопротеиновый комплекс, который синтезируется альвеолоцитами II типа в легких человека и обеспечивает ряд важнейших физиологических функций. Приблизительно на 90% сурфактант представлен липидами, 80–85% из которых — фосфолипиды, на 10% — белками сурфактанта [57, 58]. Основной фракцией (70–85%) фосфолипидов сурфактанта, обладающей выраженными поверхностно-активными свойствами, является дипальмитоилфосфатидилхолин [59]. Белки сурфактанта подразделяются на две основные группы — гидрофильные белки SP-A и SP-D и гидрофобные белки SP-B и SP-C [60, 61]. После выхода компонентов сурфактанта из альвеолоцитов, гидрофобные белки SP-B и SP-C способствуют адсорбции и распределению фосфолипидов сурфактанта на поверхности альвеолярного эпителия с образованием мономолекулярного слоя [57, 58]. Снижая поверхностное натяжение на границе фаз воздух–жидкость, слой сурфактанта обеспечивает нормальную альвеолярную вентиляцию и газообмен, а также предупреждает коллапсирование альвеол и развитие ателектаза [62]. В то же

время, дефицит или дисфункция компонентов сурфактантной системы при морфофункциональной незрелости легких и воспалительных процессах, включая острую пневмонию, приводят к тяжелой дыхательной недостаточности [59, 63–66].

Чем меньше диаметр периферических дыхательных путей, тем большее давление требуется жидкостям с высоким поверхностным натяжением (например, физиологическому раствору) для проникновения в дистальные отделы легких [60]. В отличие от физраствора, экзогенный сурфактант после интратрахеального введения быстро распространяется в периферических дыхательных путях, благодаря движущей силе, обусловленной градиентом поверхностного натяжения между инстиллированным сурфактантом и жидкостью, выстилающей бронхиолы (эффект Марангони) [67]. Тем самым экзогенный сурфактант может улучшать распространение жидкостей с высоким поверхностным натяжением (включая растворы лекарственных средств) в дистальных дыхательных путях, выступая в роли поверхностно-активного проводника [68].

Положительное влияние экзогенного сурфактанта на распределение раствора в дистальных дыхательных путях, а также тот факт, что сурфактант способствует расправлению коллабированных участков легких, где нередко локализуется воспалительный процесс [61], послужили основой для проведения исследований в области потенциального применения экзогенного сурфактанта или его компонентов в качестве системы, улучшающей доставку лекарственных препаратов в паренхиму легких [69].

J.P. Katkin и соавт. [70] установили, что при использовании бычьего сурфактанта в качестве носителя аденовирусного вектора, последний распределялся в легких крыс более однородно и накапливался в легочной ткани в большем количестве, чем при введении с физраствором. Положительные эффекты применения свиного сурфактанта в качестве средства, улучшающего внутрилегочное распределение ингибитора 5-липоксигеназы, были продемонстрированы у поросят с экспериментальным острым легочным повреждением [71]. Улучшением абсорбции инсулина и уменьшением легочного повреждения характеризовалось интратрахеальное введение здоровым крысам комбинации инсулина и синтетического сурфактанта [72].

Наиболее активно в настоящее время изучается использование сурфактанта для повышения эффективности эндотрахеальной терапии глюкокортикоидами [67, 73–78]. А. J. Nimmo и соавт. [73] при введении дексаметазона в сочетании с сур-

фактантом в трахею здоровых крыс продемонстрировали равномерное периферическое распределение меченого радиоактивным изотопом глюкокортикоида во всех долях легких. Позже, в рамках проспективного рандомизированного исследования установлено, что у недоношенных детей с тяжелым *респираторным дистресс-синдромом* (РДС) комбинация будесонида и экзогенного сурфактанта обладает существенными преимуществами по сравнению с монотерапией сурфактантом по показателям летальности и распространенности заболевания легких [67]. С помощью модели РДС, вызванного у новорожденных поросят многократным промыванием легких раствором натрия хлорида, С. F. Yang и соавт. [78] показали, что в сравнении с интратрахеальным введением чистого сурфактанта комбинированное применение будесонида и сурфактанта характеризуется значительно лучшими показателями оксигенации, существенно менее выраженным повреждением ткани легких, а также тенденцией к уменьшению активности провоспалительных цитокинов. Кроме того, преимущества сочетанного интратрахеального введения будесонида и свиного сурфактанта показаны у животных с экспериментальной моделью синдрома аспирации мекония [77].

V. S. Kharasch и соавт. [68] впервые *in vivo* продемонстрировали эффект применения экзогенного сурфактанта в качестве средства, улучшающего доставку антибиотика в дистальные отделы легкого. В сравнении с раствором натрия хлорида эндотрахеально введенный экзогенный сурфактант обеспечивал значительно более эффективное (однородное и периферическое) распределение меченого радиоактивным изотопом коллоида в смеси с пентамидином в легких здоровых хомяков [68].

Дальнейшие исследования в этой области проводились группой голландских ученых под руководством А. van 't Veen [79–82]. Ими проведены эксперименты, которые позволили оценить возможное взаимное влияние экзогенного сурфактанта и нескольких антибиотиков *in vitro*. При смешивании в одном объеме бычий сурфактант не оказывал негативного влияния на бактерицидную активность амоксициллина и цефтазида, но снижал антибактериальный эффект тобрамицина, а четырехкратное увеличение концентрации последнего ликвидировало этот негативный эффект [79]. На следующем этапе было изучено влияние антибиотиков (амоксициллина, цефтазида, тобрамицина, амфотерицина В и пентамицина) на поверхностно-активные свойства сурфактанта [80]. *In vitro* показатели минимальной поверхностной активности смесей антибиотиков с сурфактантом

были аналогичны активности чистого сурфактанта. В то же время *in vivo*, у крыс с экспериментальным дефицитом сурфактанта, амоксициллин, тобрамицин и амфотерицин В существенно снижали активность экзогенного сурфактанта, о чем свидетельствовали показатели парциального давления кислорода в артериальной крови. Цефтазидим и пентамидин не оказывали подобного влияния, а негативный эффект тобрамицина устранялся благодаря использованию в качестве растворителя буфера 0,2М NaHCO₃ вместо физраствора [80]. Подчеркнув целесообразность предварительного изучения возможных взаимных эффектов антибиотиков и сурфактанта, van 't Veen и соавт. [81] оценили влияние интратрахеальной инстиляции тобрамицина в сочетании с экзогенным сурфактантом на выживаемость крыс с респираторной инфекцией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Результаты исследования свидетельствовали о существенных преимуществах комбинированной сурфактант-антибактериальной терапии по сравнению с монотерапией сурфактантом или антибиотиком [81].

Е. Herting и соавт. [83] использовали экзогенный сурфактант в качестве средства доставки антибактериальных поликлональных антител в легкие новорожденных кроликов с пневмонией, вызванной стрептококком группы В. Установлено, что комбинированный режим подавлял размножение бактерий более эффективно по сравнению с изолированным введением антител или сурфактанта [83].

Применение интратрахеальных инстилляций смеси модифицированного свиного сурфактанта и полимиксина В с целью превентивного лечения пневмонии, вызванной *Escherichia coli* у новорожденных кроликов, изучено G. Stichtenoth и соавт. [84]. Комбинированная терапия способствовала существенному угнетению пролиферации бактерий в ткани легких и предупреждала развитие бактериального сепсиса при отсутствии отрицательного влияния на функцию легких [84].

В настоящее время также проводятся исследования в области разработки дипальмитоилфосфатидилхолинсодержащих липосом для ингаляционного введения противотуберкулезных препаратов [85,86], моксифлоксацина и офлоксацина [87].

Исследования комбинированной сурфактант-антибактериальной терапии острой пневмонии проведены в Крымском государственном медицинском университете им. С. И. Георгиевского [88–91]. В рамках первого этапа, проведенного *in vitro*, было изучено взаимное влияние антибиотиков (амикацина, цефепима и колистиметата натрия) и препарата натурального свиного легочного сурфактанта (Сузакрин, Докфарм, Республика

Крым) на поверхностную активность и антибактериальные свойства [91]. Этот этап позволил определить оптимальный антибиотик для сочетания с сурфактантом — амикацин. Смешивание амикацина с сурфактантом в одном объеме не оказывало существенного влияния на поверхностно-активные свойства сурфактанта и не приводило к снижению противомикробной активности амикацина, тогда как сочетания сурфактанта с цефепимом или колестиметатом натрия характеризовались негативным влиянием на поверхностную и (или) антибактериальную активность [91]. Последующая комплексная оценка эффективности комбинированной сурфактант-антибактериальной пневмонии осуществлялась с использованием модели острой пневмонии, вызванной эндотрахеальным введением суспензии *P. aeruginosa* лабораторным животным [88–90]. В популяции крыс с острой бактериальной пневмонией интратрахеальная инстилляционная смеси сурфактант-амикацин приводила к явному снижению бактериальной контаминации дыхательных путей, ограничению бактериемии, подавлению гранулоцитарного ответа, а также уменьшению результирующего воспалительного повреждения легочной ткани. Комбинация сурфактант-амикацин характеризовалась большей выраженностью этих эффектов по сравнению с чистым амикацином. Кроме того, комбинированная терапия сдерживала снижение поверхностной активности проб бронхоальвеолярного смыва. Учитывая, что *in vitro* при смешивании в одном объеме поверхностная активность и антибактериальные свойства сурфактанта и амикацина оставались без изменений, создается впечатление, что вышеописанные положительные эффекты комбинированной терапии у крыс с пневмонией скорее обусловлены более эффективной доставкой антибиотика в респираторный отдел легких, чем прямым взаимным влиянием ингредиентов экспериментальной комбинации [88–91].

При использовании экзогенного сурфактанта в качестве средства для повышения эффективности антибактериального лечения воспалительных заболеваний легких большую роль могут сыграть его известные терапевтические эффекты, связанные с заместительной коррекцией нарушений сурфактантной системы. Патогенные бактерии, инфицирующие нижние дыхательные пути, воздействуют на систему сурфактанта различными путями, снижая внутриальвеолярное содержание белковых и липидных компонентов, угнетая биосинтез сурфактанта или подавляя его секрецию [58, 92]. Протеаза IV *P. aeruginosa* не только способствует деградации белков сурфактанта SP-A и SP-D, участвующих в защите организма от бактериальной инфекции [93], но

и воздействует на SP-B, ответственный за поддержание альвеол в открытом состоянии [94]. Некоторые штаммы *P. aeruginosa* снижают уровень фосфолипидов сурфактанта путем угнетения транскрипции гена цитидилтрансферазы, необходимой для синтеза фосфатидилхолина [95]. В сочетании с подавлением транскрипции генов SP-B и SP-C это приводит к нарушению стабильности сурфактантной пленки. Ингибирующим влиянием на синтез и секрецию фосфолипидов сурфактанта также обладают компоненты клеток *P. aeruginosa*, такие как липополисахариды. Кроме того, угнетение выработки сурфактанта при бактериальной инфекции может происходить в результате высвобождения цитокинов клетками иммунной системы [95]. Сопутствующая протеолитическая активность бактериальных и иммунных клеток приводит к повреждению альвеолярно-капиллярного барьера и повышению его проницаемости для белков крови, усугубляющих нарушения поверхностной активности сурфактанта [96].

В настоящее время терапия экзогенным сурфактантом является стандартом профилактики и лечения РДС новорожденных [62, 97]. Это обосновывается результатами более чем 400 клинических исследований, свидетельствующих, что введение сурфактанта уменьшает потребность в кислороде и вентиляционной поддержке, а также снижает показатели смертности новорожденных с РДС [61, 98]. Известно о благоприятных эффектах сурфактантной терапии при лечении детей с синдромом аспирации мекония, вирусной и бактериальной пневмонией [62, 97]. Хотя положительное влияние сурфактантной терапии на показатели выживаемости взрослых пациентов с острым легочным повреждением достоверно не подтверждено, результаты некоторых исследований свидетельствуют, что инстилляционная экзогенного сурфактанта улучшают показатели газообмена [61, 96, 99].

Учитывая описанные патогенетические аспекты дисфункции сурфактантной системы при бактериальной инфекции легких, а также положительные эффекты заместительной сурфактантной терапии при различных формах легочного повреждения, резонно предположить, что интратрахеальное введение терапевтических доз сурфактанта с целью оптимизации антибактериальной терапии острой легочной инфекции окажет вспомогательный терапевтический эффект, благодаря качественной и количественной коррекции эндогенного сурфактантного пула.

Заключение

Залогом успеха в лечении НП и преодолении проблемы полирезистентности является правиль-

ный и своевременный выбор антибиотика для эмпирической антибактериальной терапии, а также обеспечение эффективной концентрации этого антибиотика в очаге легочной инфекции. Введение антибиотиков непосредственно в дыхательные пути может существенно повысить результативность лечения НП, благодаря локальному воздействию на возбудителя инфекции в паренхиме легкого, а также уменьшить неблагоприятное системное воздействие антибактериальных препаратов.

В целом данные современной литературы свидетельствуют, что при наличии очевидных теоретических преимуществ и положительных результатов некоторых экспериментальных и клинических исследований, существуют сомнения относительно способности аэрозольных ингаляций и эндотрахеальных инстилляций обеспечивать эффективное распространение раствора антибиотика из дыхательных путей крупного калибра в паренхиму легких у пациентов с НП. В связи с этим в настоящее время осуществляется поиск методов повышения эффективности противомикробной

терапии при введении антибиотиков в дыхательные пути.

Использование экзогенного сурфактанта в качестве средства доставки антибиотиков в очаг легочной инфекции теоретически обладает существенными преимуществами в сравнении с другими предложенными методами. Благодаря своим уникальным поверхностно-активным свойствам, сурфактант при интратрахеальном введении способен перемещать раствор антибиотика в периферические дыхательные пути по градиенту поверхностного натяжения. Расправляя ателектазированные участки легочной ткани, экзогенный сурфактант должен обеспечивать прямое взаимодействие антибиотика с возбудителем в инфицированных отделах. Кроме того, учитывая патогенетические особенности дисфункции собственной сурфактантной системы легких, при НП заместительный эффект инстилляций экзогенного сурфактанта может оказать положительное влияние на газообмен, а также уменьшить дополнительное повреждение легочной ткани.

Список литературы

1. Torres A., Ewig S., Lode H., Carlet J., European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009; 35:9-29.
2. Luyt C.E., Combes A., Nieszkowska A., Trouillet J.L., Chastre J. Nosocomial and Ventilator-Associated Pneumonia: Aerosolised treatment for VAP. *Eur Respir Mon* 2011; 53:54-65.
3. Rouby J.J., Bouhemad B., Monsel A., Brisson H., Arbelot C., Lu Q. et al. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology* 2012; 117:1364-80.
4. Luyt C.E., Bréchet N., Combes A., Trouillet J.L., Chastre J. Delivering antibiotics to the lungs of patients with ventilator-associated pneumonia: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11:511-21.
5. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health care-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
6. Masterton R.G., Galloway A., French G., Street M., Armstrong J., Brown E., et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:5-34.
7. Chastre J., Luyt C.E. Other therapeutic modalities and practices: Implications for clinical trials of hospital-acquired or ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51:S54-S58.
8. Abu-Salah T., Dhand R. Inhaled antibiotic therapy for ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia: an update. *Adv Ther* 2011; 28:728-47.
9. Kollef M.H., Hamilton C.W., Montgomery A.B. Aerosolized antibiotics: do they add to the treatment of pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2013; 26:538-44.
10. Lu Q., Girardi C., Zhang M., Bouhemad B., Louchahi K., Petitjean O. et al. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Intensive Care Med* 2010; 36:1147-55.
11. Bigham M.T., Jacobs B.R., Monaco M.A., Brill R.J., Wells D., Conway E.M. Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the management of children with status asthmaticus: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:356-61.
12. Braun Filho L.R., Amantéa S.L., Becker A., Vitola L., Marta V.F., Krümenauer R. Use of helium-oxygen mixture (Heliox®) in the treatment of obstructive lower airway disease in a pediatric emergency department. *J Pediatr (Rio J)* 2010; 86:424-8.
13. Brandão D.C., Britto M.C., Pessoa M.F., de Sá R.B., Alcoforado L., Matos L.O. Heliox and forward-leaning posture improve the efficacy of nebulized bronchodilator in acute asthma: a randomized trial. *Respir Care* 2011; 56:947-52.
14. Alcoforado L., Brandão S., Rattes C., et al. Evaluation of lung function and deposition of aerosolized bronchodilators carried by heliox associated with positive expiratory pressure in stable asthmatics: a randomized clinical trial. *Respir Med* 2013; 107:1178-85.
15. Tonnellier M., Ferrari F., Goldstein I., Sartorius A., Marquette C., Rouby J. Intravenous versus nebulized

- ceftazidime in ventilated piglets with and without experimental bronchopneumonia: comparative effects of helium and nitrogen. *Anesthesiology* 2005; 102:995-1000.
16. Tawfic Q. A., Kausalya R. Liquid ventilation. *Oman Med J* 2011; 26:4-9.
 17. Burkhardt W., Kraft S., Ochs M., Proquitté H., Mense L., Rüdiger M. Persurf, a new method to improve surfactant delivery: a study in surfactant depleted rats. *PLoS One* 2012; 7: e47923. doi:10.1371/journal.pone.0047923.
 18. Murgia X., Mielgo V., Valls-i-Soler A., Ruiz-del-Yerro E., Rey-Santano C. Aerosolized perfluorocarbon improves gas exchange and pulmonary mechanics in preterm lambs with severe respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 2012; 72:393-9.
 19. Rey-Santano C., Mielgo V.E., Gastiasoro E., Alvarez-Diaz F.J., Lafuente H., Valls-i-Soler A. et al. Comparative effects of bronchoalveolar lavage with saline, surfactant, or perfluorocarbon in experimental meconium aspiration syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:187-94.
 20. Franz A.R., Röhlke W., Franke R.P., Ebsen M., Pohlandt F., Hummler H.D. Pulmonary administration of perfluorodecaline-gentamicin and perfluorodecaline-vancomycin emulsions. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1595-600.
 21. Dickson E.W., Doern G.V., Trevino L., Mazzoni M., Heard S.O. Prevention of descending pneumonia in rats with perflubron-delivered tobramycin. *Acad Emerg Med* 2003; 10:1019-23.
 22. Jeng M.J., Soong W.J., Chiou S.Y., Wu Y.T., Tsai T.H., Lin C.C. et al. Efficacy of intratracheal instillation of a meropenem/perfluorochemical suspension in acute lung injury. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47:189-98.
 23. Schuster A., Haliburn C., D ring G., Goldman M.H.; Freedom Study Group. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* 2013; 68:344-50.
 24. Stass H., Nagelschmitz J., Willmann S., Delesen H., Gupta A., Baumann S. Inhalation of a dry powder ciprofloxacin formulation in healthy subjects: a phase I study. *Clin Drug Investig* 2013; 33:419-27.
 25. Wahjudi M., Murugappan S., van Merkerk R., Eissens A.C., Visser M.R., Hinrichs W.L. et al. Development of a dry, stable and inhalable acyl-homoserine-lactone-acylase powder formulation for the treatment of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Eur J Pharm Sci* 2013; 48:637-43.
 26. Geller D.E., Weers J., Heuerding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011; 24:175-82.
 27. Newhouse M.T., Hirst P.H., Duddu S.P., Walter Y.H., Tarara T.E., Clark A.R. et al. Inhalation of a dry powder tobramycin PulmoSphere formulation in healthy volunteers. *Chest* 2003; 124:360-6.
 28. Konstan M.W., Flume P.A., Kappler M., Chiron R., Higgins M., Brockhaus F. et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011; 10:54-61.
 29. Konstan M.W., Geller D.E., Minić P., Brockhaus F., Zhang J., Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: The EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:230-8.
 30. Lee S.H., Teo J., Heng D., Ng W.K., Chan H.K., Tan R.B. Synergistic combination dry powders for inhaled antimicrobial therapy: Formulation, characterization and in vitro evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* 2012; pii: S0939-6411(12)00285-8. doi:10.1016/j.ejpb.2012.09.002.
 31. Dharmadhikari A.S., Kabadi M., Gerety B., Hickey A.J., Fourie P.B., Nardell E. Phase I, single-dose, dose-escalating study of inhaled dry powder capreomycin: a new approach to therapy of drug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:2613-9.
 32. Russo P., Stigliani M., Prota L., Auriemma G., Crescenzi C., Porta A. et al. Gentamicin and leucine inhalable powder: what about antipseudomonal activity and permeation through cystic fibrosis mucus? *Int J Pharm* 2013; 440:250-5.
 33. Hagemester F., Rodriguez M.A., Deitcher S.R., Younes A., Fayad L., Goy A. et al. Long term results of a phase 2 study of vincristine sulfate liposome injection (Marqibo®) substituted for non-liposomal vincristine in cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone with or without rituximab for patients with untreated aggressive non-Hodgkin lymphomas. *Br J Haematol* 2013; 162:631-8.
 34. Hua S., Wu S.Y. The use of lipid-based nanocarriers for targeted pain therapies. *Front Pharmacol* 2013; 21:1-7.
 35. Dicheva B.M., Koning G.A. Targeted thermosensitive liposomes: an attractive novel approach for increased drug delivery to solid tumors. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11:83-100.
 36. Kraft J.C., Freeling J.P., Wang Z., Ho R.J. Emerging research and clinical development trends of liposome and lipid nanoparticle drug delivery systems. *J Pharm Sci* 2014; 103:29-52.
 37. Alipour M., Suntres Z.E., Halwani M., Azghani A.O., Omri A. Activity and interactions of liposomal antibiotics in presence of polyanions and sputum of patients with cystic fibrosis. *PLoS One* 2009; 28: e5724. doi:10.1371/journal.pone.0005724.
 38. Zhang L., Pornpattananangku D., Hu C.M., Huang C.M. Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery. *Curr Med Chem* 2010; 17:585-94.
 39. Kulkarni P.R., Yadav J.D., Vaidya K.A. Liposomes: a novel drug delivery system. *Int J Curr Pharm Res* 2011; 3:10-8.
 40. Drulis-Kawa Z., Dorotkiewicz-Jach A. Liposomes as delivery systems for antibiotics. *Int J Pharm* 2010; 387:187-98.
 41. Sawant R.R., Torchilin V.P. Challenges in development of targeted liposomal therapeutics. *AAPS J* 2012; 14:303-15.
 42. Allen T.M., Cullis P.R. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Adv Drug Del Rev* 2013; 65:36-48.
 43. Koshkaryev A., Sawant R., Deshpande M., Torchilin V. Immunoconjugates and long circulating systems: origins, current state of the art and future directions. *Adv Drug Del Rev* 2013; 65:24-35.

44. Zhang X., Sun P., Bi R., Wang J., Zhang N., Huang G. Targeted delivery of levofloxacin-liposomes for the treatment of pulmonary inflammation. *J Drug Target* 2009; 17:399-407.
45. Chono S., Suzuki H., Togami K., Morimoto K.. Efficient drug delivery to lung epithelial lining fluid by aerosolization of ciprofloxacin incorporated into PEGylated liposomes for treatment of respiratory infections. *Drug Dev Ind Pharm* 2011; 37:367-72.
46. Sun Q., Shi M., Shao W., Shi Y., Xi Y., Huang G. Tissue distribution and pulmonary targeting studies of cefpiramide sodium-loaded liposomes. *J Drug Target* 2011; 19:49-55.
47. Alhajlan M., Alhariri M., Omri A. Efficacy and safety of liposomal clarithromycin and its effect on *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:2694-704.
48. Alhariri M., Omri A. Efficacy of liposomal bismuth-ethanedithiol-loaded tobramycin after intratracheal administration in rats with pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:569-78.
49. de Jesús Valle M.J., González J.G., López F.G., Navarro A.S. Pulmonary disposition of vancomycin nebulized as lipid vesicles in rats. *J Antibiot (Tokyo)* 2013; 66:447-51.
50. Lewis R.E., Albert N.P., Liao G., Wang W., Prince R.A., Kontoyiannis D.P. High-dose induction liposomal amphotericin B followed by de-escalation is effective in experimental *Aspergillus terreus* pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:1148-51.
51. Clancy J.P. Clinical trials of lipid-associated aerosolized amikacin: the Arikace™ story. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:109-212.
52. Weers J., Metzheiser B., Taylor G., Warren S., Meers P., Perkins W.R. A gamma scintigraphy study to investigate lung deposition and clearance of inhaled amikacin-loaded liposomes in healthy male volunteers. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2009; 22:131-8.
53. Clancy J.P., Dupont L., Konstan M.W., Billings J., Fustik S., Goss C.H. Phase II studies of nebulised Arikace in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Thorax* 2013; 68:818-25.
54. Cipolla D., Gonda I., Chan H.K. Liposomal formulations for inhalation. *Ther Deliv* 2013; 4:1047-72.
55. Serisier D.J., Bilton D., De Soya A., Thompson P. J., Kolbe J., Greville H.W. et al. Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68:812-7.
56. Sweet D.G., Halliday H.L. The use of surfactants in 2009. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2009; 94:78-83.
57. Gower W.A., Noguee L.M. Surfactant dysfunction. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12:223-9.
58. Glasser J.R., Mallampalli R.K. Surfactant and its role in the pathobiology of pulmonary infection. *Microbes Infect* 2012; 14:17-25.
59. Загорулько А.К., Биркун А.А., Новиков Н.Ю. Сурфактантная система легких и заместительная сурфактантная терапия. Симферополь; 1995.
60. Haitsma J.J., Lachmann U., Lachmann B. Exogenous surfactant as a drug delivery agent. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 47:197-207.
61. Moreira L.M., Lyon J.P., Santos F.V., Albertini R., Aimbire F. Endogenous and exogenous pulmonary surfactants: biochemical mechanisms of alveolar actions. *J Med Med Sc* 2010; 1:199-212.
62. Willson D.F., Notter R.H. The future of exogenous surfactant therapy. *Respir Care* 2011; 56:1369-86.
63. Tan K., Lai N.M., Sharma A. Surfactant for bacterial pneumonia in late preterm and term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD008155. doi:10.1002/14651858.CD008155.pub2.
64. El-Gendy N., Kaviratna A., Berkland C., Dhar P. Delivery and performance of surfactant replacement therapies to treat pulmonary disorders. *Ther Deliv* 2013; 4:951-80.
65. Lopez E., Gascoïn G., Flamant C., Merhi M., Tourneux P., Baud O. et al. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? Who, when and how should we treat newborn infants in the future? *BMC Pediatr* 2013; 13:165. doi:10.1186/1471-2431-13-165.
66. Polin R.A., Carlo W.A. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics* 2014; 133:156-63.
67. Yeh T.F., Lin H.C., Chang C.H., Wu T. S., Su B. H., L. T. C. et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics* 2008; 121: e1310- e1318. doi:10.1542/peds.2007-1973.
68. Kharasch V.S., Sweeney T.D., Fredberg J., Lehr J., Damokosh A.I., Avery M.E. et al. Pulmonary surfactant as a vehicle for intratracheal delivery of technetium sulfur colloid and pentamidine in hamster lungs. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:909-13.
69. Bernhard W., Pynn C.J. Therapeutic lung surfactants as carriers for other therapeutics -- a matter of vision, courage and determination. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:1157-58. doi:10.1002/ppul.21123.
70. Katkin J.P., Husser R.C., Langston C., Welty S.E. Exogenous surfactant enhances the delivery of recombinant adenoviral vectors to the lung. *Hum Gene Ther* 1997; 8:171-6.
71. Ankermann T., Reisner A., Wiemann T., Koehler H., Krams M., Krause M.F. Intrapulmonary application of a 5-lipoxygenase inhibitor using surfactant as a carrier reduces lung edema in a piglet model of airway lavage. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:452-62.
72. Ji Y., Liu C., Pei Y.Y. Artificial pulmonary surfactant as a carrier for intratracheally instilled insulin. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28:744-50.
73. Nimmo A.J., Carstairs J.R., Patole S.K., Whitehall J., Davidson K., Vink R. Intratracheal administration of glucocorticoids using surfactant as a vehicle. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29:661-5.
74. Dani C., Corsini I., Burchielli S., Cangiamila V., Longini M., Paternostro F. et al. Natural surfactant combined with beclomethasone decreases oxidative lung injury in the preterm lamb. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:1159-67.

75. Yang C.F., Jeng M.J., Soong W.J., Lee Y.S., Tsao P.C., Tang R.B. Acute pathophysiological effects of intratracheal instillation of budesonide and exogenous surfactant in a neonatal surfactant-depleted piglet model. *Pediatr Neonatol* 2010; 51:219-26.
76. Wang Y.E., Zhang H., Fan Q., Neale C.R., Zuo Y.Y. Biophysical interaction between corticosteroids and natural surfactant preparation: implications for pulmonary drug delivery using surfactant as a carrier. *Soft Matter* 2012; 8:504-11.
77. Mikolka P., Mokrá D., Kopincová J., Tomčíková-Mikušáková L., Calkovská A. Budesonide added to modified porcine surfactant Curosurf may additionally improve the lung functions in meconium aspiration syndrome. *Physiol Res* 2013; 62: S191-200.
78. Yang C.F., Lin C.H., Chiou S.Y. Intratracheal budesonide supplementation in addition to surfactant improves pulmonary outcome in surfactant-depleted newborn piglets. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48:151-9.
79. van 't Veen A., Mouton J. W., Gommers D. Influence of pulmonary surfactant on in vitro bactericidal activities of amoxicillin, ceftazidime, and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:329-33.
80. van 't Veen A., Gommers D., Mouton J. W., Kluytmans J.A., Krijt E. J., Lachmann B. Exogenous pulmonary surfactant as a drug delivering agent: influence of antibiotics on surfactant activity. *Br J Pharmacol* 1996; 118:593-8.
81. van't Veen A., Mouton J. W., Gommers D., Lachmann B. Pulmonary surfactant as vehicle for intratracheally instilled tobramycin in mice infected with *Klebsiella pneumoniae*. *Br J Pharmacol* 1996; 119:1145-8.
82. van't Veen A., Gommers D., Verbrugge S. J. Lung clearance of intratracheally instilled ^{99m}Tc-tobramycin using pulmonary surfactant as vehicle. *Br J Pharmacol* 1999; 126:1091-6.
83. Herting E., Gan X., Rauprich P., Jarstrand C., Robertson B. Combined treatment with surfactant and specific immunoglobulin reduces bacterial proliferation in experimental neonatal group B streptococcal pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159:1862-7.
84. Stichtenoth G., Linderholm B., Björkman M.H., Walter G., Curstedt T., Herting E. Prophylactic intratracheal polymyxin B/surfactant prevents bacterial growth in neonatal *Escherichia coli* pneumonia of rabbits. *Pediatr Res* 2010; 67:369-74.
85. Chimote G., Banerjee R. Evaluation of antitubercular drug-loaded surfactants as inhalable drug-delivery systems for pulmonary tuberculosis. *J Biomed Mater Res A* 2009; 89:281-92.
86. Chimote G., Banerjee R. *In vitro* evaluation of inhalable isoniazid-loaded surfactant liposomes as an adjunct therapy in pulmonary tuberculosis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2010; 94:1-10.
87. Duan J., Vogt F.G., Li X., Hayes D.Jr, Mansour H.M. Design, characterization, and aerosolization of organic solution advanced spray-dried moxifloxacin and ofloxacin dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) microparticulate/nanoparticulate powders for pulmonary inhalation aerosol delivery. *Int J Nanomedicine* 2013; 8:3489-505.
88. Birkun A.A. Surfactant-enforced treatment of *Pseudomonas*-induced pneumonia. Proceedings of the European Respiratory Society Annual Congress; 2013 Sep 7-11; Barcelona, Spain; 2013. p. 137s.
89. Birkun A.A. III, Krivorutchenko Y. L., Postnikova O. N., Babanin A. A., Novikov N. Y., Fedosov M. I. et al. Efficacy of combined surfactant-amikacin therapy in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Abstracts from The Aerosol Society Drug Delivery to the Lungs 23 Edinburgh International Conference Centre Edinburgh, Scotland, UK December 5-7, 2012. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2013; 26: A-5.
90. Биркун А. А., Криворутченко Ю. Л., Постникова О. Н., Бабанин А. А., Новиков Н. Ю., Федосов М. И. и др. Микробиологическая и физико-химическая оценка эффективности комбинированной терапии препаратом экзогенного сурфактанта и амикацином при экспериментальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. *Экспериментальна і клінічна медицина* 2013; 58:71-7.
91. Birkun A.A. Exogenous pulmonary surfactant as a vehicle for antimicrobials: assessment of surfactant-antibacterial interactions in vitro. *Scientifica* 2014; 2014, Article ID 930318, 6 pages, 2014. doi:10.1155/2014/930318.
92. Kuang Z., Hao Y., Hwang S., Zhang S., Kim E., Akinbi H. T. et al. The *Pseudomonas aeruginosa* flagellum confers resistance to pulmonary surfactant protein-A by impacting the production of exoproteases through quorum-sensing. *Mol Microbiol* 2011; 79:1220-35.
93. Orgeig S., Hiemstra P.S., Veldhuizen E.J., Casals C., Clark H.W., Haczku A. et al. Recent advances in alveolar biology: evolution and function of alveolar proteins. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 173: S43-S54.
94. Malloy J.L., Veldhuizen R.A., Thibodeaux B.A., O'Callaghan R.J., Wright J.R. *Pseudomonas aeruginosa* protease IV degrades surfactant proteins and inhibits surfactant host defense and biophysical functions. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L409-L418.
95. Wu Y., Xu Z., Henderson F.C., Ryan A.J., Yahr T.L., Mallampalli R.K. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection reduces surfactant levels by inhibiting its biosynthesis. *Cell Microbiol* 2007; 9:1062-72.
96. Raghavendran K., Willson D., Notter R. H. Surfactant Therapy of ALI and ARDS. *Crit Care Clin* 2011; 27:525-59.
97. Walsh B.K., Daigle B., DiBlasi R.M., Restrepo R.D., American Association for Respiratory Care. AAR Clinical Practice Guideline. Surfactant replacement therapy: 2013. *Respir Care* 2013; 58:367-75.
98. Jobe A.H. Lung maturation: the survival miracle of very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol* 2010; 51:7-13.
99. Zhang L.N., Sun J.P., Xue X.Y., Wang J.X. Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med* 2013; 5:237-42.