

Небулайзеры и ингаляционная терапия в пульмонологической практике

к.м.н. М.А. Куценко, академик РАМН, профессор А.Г. Чучалин

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва

Одним из важнейших направлений в развитии медицины является не только разработка новых препаратов, но и применение фокусных способов доставки лекарственных препаратов. Особенно важным это становится в неотложных ситуациях, когда необходимо минимизировать время от момента введения препарата до наступления эффекта, а также в тех случаях, когда есть необходимость использовать относительно большую дозу препарата, но при этом уменьшить его системное воздействие во избежание развития нежелательных эффектов. Неинвазивные виды топической медикаментозной терапии, к сожалению, не могут применяться во всех областях медицины, и в этом плане пульмонология является благодатной дисциплиной для использования подобных технологий, т.к. многие лекарственные вещества можно доставить в легкие в виде аэрозоля. Известно, что всасывание лекарств через слизистую оболочку дыхательных путей происходит в 20 раз быстрее, чем при приеме таблетированных форм. Терапевтический эффект лекарства в форме аэрозоля достигается при меньшей дозе вещества за счет большой суммарной площади воздействия, притом что максимальные концентрации лекарственного вещества сосредоточены именно в зоне патологии.

Первые упоминания об ингаляционной терапии восходят к Индии, где уже более 4 тыс. лет назад для прекращения кашля курили листья *Atropa Belladonna*, содержащие атропин в качестве бронхорасширяющего агента. Народная медицина широко использовала аэрозоли (в виде паров разнообразных бальзамических веществ и ароматических растений, а также дыма при их сжигании) для лечения многих заболеваний [12]. Так, окуривание серой как в качестве религиозного обряда, так и против миазмов и заразы упоминается еще у Гомера [4]. Гиппократ рекомендовал окуривание и вдыхание горячих водяных паров для лечения заболеваний легких. Плиниус советовал дым от сосновых игл как отхаркивающее средство.

Ингаляционные устройства для вдыхания паров эфирных масел начали производиться еще в XVIII в., а в начале XIX в. похожие ингаляторы использовались для лечения пациентов с туберкулезом [20]. Механические насосы для генерации потока газа с целью распыления жидких лекарственных форм были разработаны в XIX в.: в 1858 г. J. Sales-Guyrons сконструировал первый ингаляционный аппарат, превращавший в аэрозоль (туман) водные растворы лекарственных средств. В качестве распыляющей силы использовали сжатый воздух, подаваемый ручным насосом [1]. В 1908 г. Я.М. Копылов разработал

ряд аппаратов для ингаляции. В частности, он, присоединив к распылителю надставную трубку, добился отделения крупных частиц от мелких, что обеспечивало получение мелкодисперсной взвеси. Этот прибор можно считать одним из первых небулайзеров, напоминающих современные модели, хотя в нем и использовался ручной привод подачи воздуха [5]. Первый небулайзер с электроприводом под названием Pneumostat появился лишь в 1930-х гг. Термин «небулайзер» (от лат. nebula – облачко) был впервые использован в 1872 г. [12] и уже в 1874 г. вошел в словари со следующим описанием: «инструмент для превращения жидкости в мелкодисперсный аэрозоль, особенно для медицинских целей» [21].

Эффективность терапии зависит от свойств производимого аэрозоля, а следовательно, в первую очередь, от устройства, его производящего и доставляющего в дыхательные пути. Идеальный аппарат должен обеспечить быструю выработку аэрозоля, доставку его в дыхательные пути и альвеолы с минимальной потерей препарата, быть достаточно простым в использовании, надежным и доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания. Для эффективной терапии чрезвычайно важно, чтобы скорость потока частиц аэрозоля оставалась неизменной. Также важно понимать, в каком объеме аэрозоль будет распределяться по отделам респираторной системы, т.к. существует зависимость между размерами частиц и их способностью проникать в дыхательные пути (табл. 1). Условно это можно представить в следующем виде: частицы размером более 10 мкм преимущественно осаждаются в ротоглотке, 5–10 мкм – в ротоглотке, гортани, трахее; 2–5 мкм – в нижних дыхательных путях; меньше 1–2 мкм – в легочных

Таблица 1. Распределение депозиции монодисперсного аэрозоля в зависимости от размера ингалируемых частиц

Аэродинамический диаметр частиц (мкм)	Депозиция аэрозоля (%)			Выдыхаемая часть (%)
	Орофарингеальная зона и гортань	Трахеобронхиальная зона	Респираторная зона	
1	0	0	16	84
2	0	2	40	58
3	5	7	50	38
4	20	12	42	26
5	37	16	30	17
6	52	21	17	10
7	56	25	11	8
8	60	28	5	7

альвеолах; меньше 1 мкм остаются взвешенными в газовой смеси и выходят в атмосферу с выдыхаемым воздухом [30, 31]. С учетом такой зависимости ко всем небулайзерам предъявляется требование, чтобы не менее 50% частиц в аэрозоле были размером от 1 до 5 мкм [8].

В зависимости от вида энергии, превращающей жидкость в аэрозоль, различают 2 типа небулайзеров: струйный, или компрессорный (использующий энергию струи газа), и ультразвуковой (использующий энергию колебаний пьезоэлемента). Необходимо отметить, что в случае ультразвукового типа понятие «небулайзер» относится ко всему прибору целиком. В случае же струйного более правильно употреблять термин «небулайзерная система», т.к. она состоит из 2-х компонентов: собственно небулайзера (небулайзерной камеры), в котором происходит образование аэрозоля, и источника потока. Наиболее часто в качестве источника потока используется электрический компрессор. В таком случае возможно употребление термина «компрессорный небулайзер».

Струйные небулайзеры

В струйных небулайзерах для распыления жидкости используется поток (струя) газа. Газ, проходя через трубку Вентури в небулайзере, ведет себя согласно закону Бернулли: скорость его возрастает, а давление падает [6]. Благодаря этому жидкость, залитая в небулайзер, засасывается в область пониженного давления и дробится газом на мелкие частицы. Получившийся в результате «первичный» аэрозоль ударяется о систему отражателей, образуя «вторичный» аэрозоль, размер частиц которого (0,5–10 мкм) позволяет проникать в дыхательные пути и альвеолы.

Распределение размера частиц аэрозоля определяется конструкцией отражателя и скоростью потока через устройство. Каждый компрессор и каждый небулайзер имеют свои собственные характеристики, поэтому случайная комбинация любого компрессора с любым небулайзером не гарантирует оптимальных рабочих качеств небулайзерной системы и максимального эффекта. Как правило, лучшие результаты получаются при использовании компрессора и небулайзера одного и того же производителя [17], однако в качестве драйвера можно использовать другие источники потока. Так, в ситуациях, когда необходима непрерывная кислородотерапия, в качестве драйвера может использоваться кислород. В качестве газа-носителя хорошо зарекомендовал себя гелиокс (смесь гелия и кислорода), при использовании которого для небулизации ее эффективность увеличивается [18]. Вне зависимости от источника потока при выборе небулайзера следует опираться на европейские стандарты небулайзерной терапии prEN 13544-1 [8], указанные в таблице 2.

Конвекционные струйные небулайзеры признаются экспертами Европейского респираторного общества относительно неэффективными по сравнению с системами, описанными ниже [19]. При применении этого типа небулайзеров отмечаются достаточно большие потери препарата (рис. 1, 2) и длительное время ингаляции. А удлинение времени ингаляции (более 10 мин) может снизить комплаентность больного. Однако

благодаря своей надежности, простоте в обслуживании и невысокой стоимости конвекционные струйные небулайзеры до сих пор весьма широко используются, особенно в лечебных учреждениях. Кроме того, эти небулайзеры достаточно просто встраиваются в дыхательный контур у пациентов, находящихся на ИВЛ, что делает их незаменимыми для отделений интенсивной терапии.

Повысить эффективность струйного небулайзера возможно при усилении потока газа на вдохе (**небулайзеры с активируемым клапаном на вдохе**). В таких небулайзерах увеличение выработки аэрозоля во время вдоха достигается за счет дополнительного потока воздуха на вдохе через клапан в небулайзерной камере (рис. 1). На пике вдоха пациента скорость инспираторного потока повышается до 30–100 л/мин, что ведет к увеличению доли частиц с аэродинамическим размером менее 5 мкм (может превышать 80%). Кроме того, в фазу выдоха клапан закрывается, и производство аэрозоля уменьшается, что позволяет уменьшить потери препарата до 30% [26] (рис. 1). Как показывают исследования, удовлетворенность пациентов при использовании небулайзеров с активируемым клапаном на вдохе выше, чем при использовании обычных конвекционных небулайзеров [7]. В последнее время данный вид небулайзеров пополнился технологией виртуальных клапанов (например, небулайзеры **OMRON C28, C29, C24Kids**, «OMRON Healthcare», Япония), что упро-

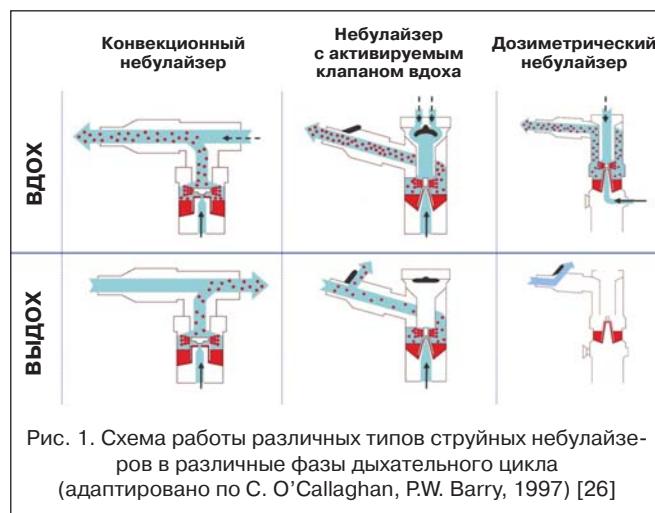


Рис. 1. Схема работы различных типов струйных небулайзеров в различные фазы дыхательного цикла (адаптировано по С. O'Callaghan, P.W. Barry, 1997) [26]

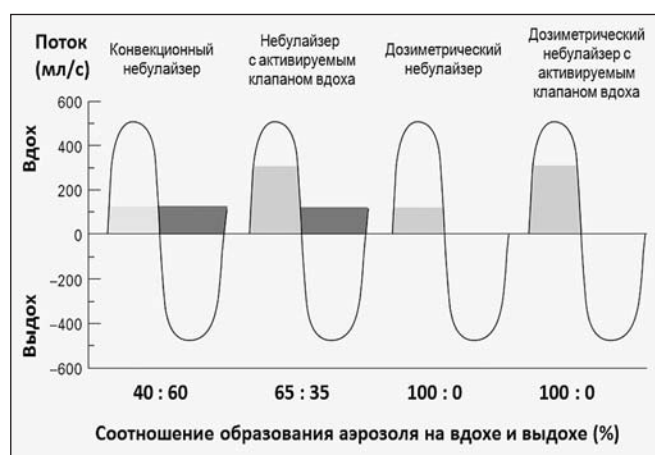


Рис. 2. Схематическое сравнение продукции аэрозоля различными типами струйных небулайзеров в зависимости от фазы дыхания (адаптировано по К. Nikander, 1994) [22]

стило конструкцию и уход за небулайзерной камерой, а также снизил ее стоимость. Именно этот тип небулайзеров сегодня является наиболее востребованным.

Еще более эффективной разновидностью струйных небулайзеров являются **дозиметрические струйные небулайзеры**, управление которыми осуществляется электроникой. Генерация аэрозоля в таких небулайзерах происходит исключительно во время вдоха (рис. 1), что практически сводит к нулю потери препарата и увеличивает его депозицию в дыхательных путях (рис. 2). При исследовании такой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) было показано, что до 60% препарата осаждается в легких [10]. Однако высокая стоимость таких систем оправдывает себя только при использовании дорогостоящих препаратов (например, сурфактанта).

Ультразвуковые небулайзеры

Ультразвуковые (УЗ) небулайзеры применяются с середины 1960-х гг. В них генерация аэрозоля происходит за счет высокочастотного (>1 МГц) колебания пьезоэлектрического кристалла. Эти колебания передаются жидкости, что приводит к образованию микро-гейзеров на ее поверхности. Как и в струйных небулайзерах, крупные частицы оседают на перегородке и возвращаются в раствор, а мелкие поступают в дыхательную трубку. К преимуществам УЗ-небулайзеров относят меньшие размеры и вес, возможность работы от батарей и бесшумность. Более быстрое превращение раствора в пар в зависимости от ситуации может быть как нежелательным, так и весьма полезным. Например, уникальной нишей для использования профессиональных УЗ-небулайзеров (например, **OMRON U17**, «OMRON Healthcare», Япония) является метод индукции мокроты гипертониче-

ским раствором NaCl, когда необходима ингаляция достаточно большого объема за короткое время.

Слабой стороной УЗ-небулайзеров является ограничение спектра используемых препаратов. Из-за особенностей механизма образования аэрозоля они практически не подходят для небулизации суспензий (например, глюкокортикостероидов), поскольку суспензия имеет тенденцию к разделению, что препятствует ее гомогенному распылению [23]. Кроме того, нагревание пьезокристалла во время работы способствует нагреванию раствора, что может вести к инаktivации антибиотиков и некоторых пептидных препаратов (например, дорназы альфа) [24]. Такие ограничения в сочетании с большим остаточным объемом небулайзерной камеры сужают спектр использования УЗ-небулайзеров в пульмонологической практике.

Большинства указанных недостатков лишены УЗ-небулайзеры, использующие технологию вибрирующего сита (V.M.T. – *vibrating mesh technology*, как у небулайзера **MicroAir U22**, «OMRON Healthcare», Япония). В русскоязычной литературе они обычно называются **мембранными, вибрационно-сетчатыми, электронно-сетчатыми или меш небулайзерами**.

В мембранных небулайзерах используются 2 типа технологий: активная (в небулайзерах AeroNeb Pro и AeroNeb Go (Aero-gen, США) и eFlow rapid (Pari GmbH, Германия)) и пассивная (в небулайзере **MicroAir U22** («OMRON Healthcare», Япония) и I-neb AAD System (Philips-Respironics, Нидерланды)). В активных устройствах происходит непосредственная вибрация пластины с микроотверстиями, а в пассивных колебания от пьезоэлектрического кристалла передаются при помощи «рожка». В обоих случаях происходят как бы продавливание микрокапель во время каждого колебания через сетку с несколькими тысячами микроотверстий диаметром около 3 мкм и формирование аэрозольного облака. В отличие от традиционных струйных или УЗ-небулайзеров аэрозоль, который образуется при прохождении жидкого лекарственного вещества через мембрану-сито, не подвергается обратной рециркуляции и может быть сразу доставлен в дыхательные пути больного.

Мембранные небулайзеры весьма эффективны и обладают целым рядом преимуществ по сравнению с обычными УЗ-небулайзерами: имеют малый остаточный объем (до 0,3 мл), практически не нагреваются и могут использоваться для небулизации белковых и липосомальных растворов, а также суспензий (в частности,

Таблица 2. Некоторые технические требования к струйным небулайзерам [8]

Показатель	Рекомендуемое значение
Размер частиц аэрозоля	>50% должны быть в диапазоне 1–5 мкм
Остаточный объем препарата	≤1 мл
Время ингаляции	≤15 мин (для объема 5 мл)
Поток газа	≤10 л/мин
Рабочее давление	2–7 бар
Производительность	≥0,2 мл/мин
Объем камеры	≥5 мл

Таблица 3. Сравнительные характеристики типов небулайзеров

Параметр	Струйные			Ультразвуковые	
	Конвекционные	С активируемым клапаном вдоха (в т.ч. V.V.T.-технология)	Дозиметрические	Обычные УЗ	Мембранные (меш)
Эффективность	+	++	+++	++	++
Объем камеры	7–13 мл	6–10 мл	6–8 мл	5–150 мл	7–8 мл
Производительность (мл/мин)	0,2–0,5	0,3–0,5	0,3–0,6	0,2–3,0	0,2–0,3
Остаточный объем	до 1,0 мл	до 0,7 мл	до 0,7 мл	до 2 мл	до 0,3 мл
Мобильность	низкая	низкая	низкая	высокая	высокая
Небулизация суспензий	да	да	да	нет	да
Небулизация пептидных препаратов	да	да	да	нет	да
Цена	умеренная	умеренная	высокая	умеренная	высокая



OMRON

Здоровье в к@ждый Дом

Уникальные технологии OMRON в помощь врачам

Компрессорный
небулайзер
OMRON C28
с технологией
виртуальных
клапанов (V.V.T.)

Меш небулайзер
OMRON U22
с технологией
вибрирующей
сетки-мембраны
(V.M.T.)



- Широкий спектр распыляемых препаратов
- Малый остаточный объем лекарственного препарата
- Быстрая и легкая очистка и дезинфекция
- Соответствует Европейскому стандарту EN 13544-1

CS

СиЭс МЕДИКА

Эксклюзивный дистрибьютор
медицинской техники OMRON в России

www.csmedica.ru

Бесплатная горячая линия
по России: 8-800-555-00-80



www.facebook.com/csmedica



www.vk.com/csmedica

Таблица 4. Препараты, имеющие регистрацию в РФ для небулизации у взрослых пациентов

Группа лекарственных препаратов / МНН	Торговое наименование	Форма выпуска	Разовая/суточная доза	Комментарий
Бронходилататоры				
β₂-агонисты				
Сальбутамол	Вентолин небулы	1 мг/мл, 2,5 мл в небулах	2,5–5,0 мг / 10,0–40,0 мг	В неотложных ситуациях в качестве движущего газа предпочтительно использовать кислород, но необходим контроль газов крови для предотвращения кислород-индуцированной гиперкапнии. При длительном назначении предпочтительно использовать устройства с уменьшенным временем небулизации для поддержания приверженности пациента к терапии
	Саламол Стери-Неб	1 мг/мл или 2 мг/мл 2,5 мл в небулах		
	Сальгим	1 мг/мл, во флаконах по 2,5, 5, 10 или 50 мл		
Фенотерол	Беротек	1 мг/мл, во флаконах по 20, 40 или 100 мл	0,5–2,0 мг / 2,0–8,0 мг	
Антихолинергические препараты				
Ипратропия бромид	Атровент	0,25 мг/мл, во флаконах по 20 мл	0,5 мг / 2,0 мг	Предпочтительнее использовать мундштук
	Ипратропиум Стери-Неб	0,25 мг/мл, в небулах по 1 или 2 мл		
Комбинированные бронхолитики				
Ипратропия бромид + Фенотерол	Беродуал	0,25 + 0,5 мг/мл, во флаконах по 20 мл	20–80 капель / 160 капель	См. комментарии выше
Ипратропия бромид + Сальбутамол	Ипрамол Стери-Неб	0,2 + 1,0 мг/мл, в небулах по 2,5 мл	1 небула / 3–4 небулы	
Противовоспалительные препараты				
Глюкокортикостероиды				
Будесонид	Буденит Стери-Неб	0,25 или 0,5 мг/мл, в небулах по 2 мл	0,25–2,0 мг / 0,5–4,0 мг	Предпочтительнее использовать мундштук, чтобы минимизировать попадание аэрозоля на кожу и в глаза
	Пульмикорт	0,25 или 0,5 мг/мл, в небулах по 2 мл	–	
Кромоны				
Кромоглициевая кислота	Кромо Гексал	10 мг/мл, в небулах по 2 мл	20 мг / 80 мг	
Мукоактивные препараты				
N-Ацетилцистеин	Флуимуцил	100 мг/мл, в ампулах по 3 мл	300 мг / 300–600 мг	Обязательно провести предварительную ингаляцию БАГ. Использовать только мундштук. Для небулизации необходимо использовать струйные или мембранные небулайзеры. Для ингаляции дорназы альфа рекомендовано использование дозиметрических небулайзеров
Амброксол	Амробене	7,5 мг/мл, во флаконах по 40 или 100 мл	15,0–22,5 мг / 15,0–45,0 мг	
	Амбро-Гексал	7,5 мг/мл, во флаконах по 50 или 100 мл		
	Лазолван	7,5 мг/мл, во флаконах по 100 мл		
Дорназа альфа	Пульмозим	1 мг/мл, в ампулах по 2,5 мл	2,5 мг / 2,5–5 мг	
Химотрипсин	Химотрипсин	Лиофилизат для приготовления раствора 10 мг во флаконах	10–20 мг / 20–60 мг	
Химотрипсин + Трипсин	Химопсин	Лиофилизат для приготовления раствора 50 мг во флаконах	25 мг / 25–75 мг	
Антибактериальные и противогрибковые препараты				
Колистиметат натрия	Колистин	Порошок для приготовления раствора для ингаляций 80 мг (1 млн Ед) во флаконах	–	Обязательно провести предварительную ингаляцию БАГ. Использовать только мундштук. Необходимо использовать фильтр для выдыхаемого потока. Для небулизации необходимо использовать только струйные или мембранные небулайзеры
Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	Флуимуцил-антибиотик ИТ	Лиофилизат для приготовления раствора 500 мг во флаконах	500 мг / 500 мг	
Тобрамицин	Брамитоб	75 мг/мл, в небулах по 4 мл	300 мг / 600 мг	
	Тоби	60 мг/мл, в небулах по 5 мл		
	Тобрамицин-Гобби	60 мг/мл, в небулах по 5 мл		
Изониазид	Изониазид	100 мг/мл, в ампулах по 5 мл	5–10 мг/кг/сут	
Амфотерицин В	Амфотерицин В	Лиофилизат для приготовления раствора 50 мг (50 тыс. Ед) во флаконах	50 тыс. Ед / 50–100 тыс. Ед	Развести в 10 мл стерильной воды. При использовании дозиметрических небулайзеров дозу следует сократить вдвое. Необходимо использовать фильтр для выдыхаемого потока

будесонида) [16, 33, 37]. Такие приборы мобильны, т.к. могут работать от батарей и имеют небольшие вес и размер. С другой стороны, в настоящее время они значительно дороже других типов небулайзеров, требуют более тщательного ухода и правильного технического обслуживания. После каждого использования прибор необходимо тщательно чистить, чтобы предотвратить блокировку отверстий откладывающимися частицами, особенно при использовании суспензий [13].

Сравнительные характеристики разных типов небулайзеров представлены в таблице 3. Конечно, следует отметить, что такой параметр, как мобильность отражает лишь «среднюю температуру по больнице», т.к. существуют модели струйных небулайзеров, имеющих достаточно компактные размеры и работающих от аккумуляторов. В то же время некоторые (особенно профессиональные) УЗ-системы никак не подпадают под понятие «мобильность», которая, впрочем, для них и не требуется. Таблица 3 наглядно подтверждает, что в настоящее время наиболее востребованными являются струйные небулайзеры с активируемым клапаном вдоха (включая небулайзеры с технологией виртуальных клапанов) и мембранные небулайзеры.

Клиническое использование небулайзеров

Рабочая группа Европейского респираторного общества по использованию небулайзеров выделяет 3 главные причины назначения ингаляционной терапии при помощи небулайзера [9]:

1) в случаях необходимости больших доз бронходилататоров;

2) если необходимо ингалировать препарат, который не может быть назначен другим образом (например, рекомбинантная дезоксирибонуклеаза, некоторые антибиотики);

3) неумение или невозможность пациента пользоваться другими ингаляционными устройствами (в первую очередь дозированные ингаляционные ингаляторы (ДАИ)) или наличие острых ситуаций (например, тяжелое обострение бронхиальной астмы), когда сложно добиться кооперации с пациентом.

Спектр заболеваний, при которых в связи с указанными причинами может использоваться небулайзерная терапия, весьма широк, но все же основными показаниями являются заболевания, сопровождающиеся хронической обструкцией: бронхиальная астма, ХОБЛ и муковисцидоз. Для всех обструктивных заболеваний как во время обострений, так и в периоды ремиссии показано использование бронходилататоров [2, 3, 14]. Хотя систематический анализ рутинной терапии обострения ХОБЛ бронходилататорами короткого действия не выявил существенных различий в показателях функций внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за первую секунду) между группами пациентов, которые использовали ДАИ (со спейсером или без него) и небулайзерами, было отмечено, что последние более удобны для использования у ослабленных пациентов [32].

Рабочая группа ЕРО по ингаляционной терапии однозначно рекомендует использовать небулайзеры при тяже-

лых обострениях ХОБЛ и бронхиальной астмы, особенно в ситуациях, когда у пациентов отмечаются признаки нарушения сознания [19]. Важность небулизации стероидов и муколитиков у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ остается до конца неясной и требует дальнейших исследований. При муковисцидозе современные схемы терапии больных предусматривают ингаляции дорназы альфа для уменьшения вязкости гнойной мокроты, особенно с целью ранней профилактики хронической персистенции *P. aeruginosa* в легких. В случае же наличия *P. aeruginosa* большую роль играет небулизация антибактериальных препаратов: колистина и тобрамицина [36].

Также небулайзеры находят свою нишу в лечении бронхоэктатической болезни [27], туберкулеза легких [15], нозокомиальной пневмонии [28], бронхиолитов [11], альвеолитов [29], острых респираторных вирусных заболеваний. Небулизация пентамидина используется для лечения и профилактики пневмоцистной пневмонии у ВИЧ-инфицированных пациентов [25, 34], а илопроста – для лечения легочной гипертензии [35]. К сожалению, первый препарат вообще не зарегистрирован в РФ, а для второго не была зарегистрирована форма для небулизации. Перечень препаратов, зарегистрированных в РФ для ингаляционного введения с помощью небулайзеров, представлен в таблице 4.

В заключение необходимо отметить, что небулайзерная терапия является современным способом доставки препарата в дыхательные пути, эффективность и безопасность ее применения научно обоснованы, а в ряде случаев использование небулайзеров является единственным способом доставки препарата к патологическому очагу.

Литература

1. БМЭ. М., 1959. Т. 11. С. 389–398.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 80 с.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 108 с.
4. Гомер. Одиссея / пер. В.А. Жуковского. М.: АСТ, 2003. 364 с.
5. Копылов Я.М. Лечение дыхательных органов вдыханием медикаментов // Вестник ушных, горловых и носовых болезней. 1913. № 12. С. 762–769.
6. Лойцянский Л.Г. Механика жидкости и газа. М.: Дрофа, 2003. 842 с.
7. Arunthari V., Bruinsma R.S., Lee A.S., Johnson M.M. A Prospective, Comparative Trial of Standard and Breath-Actuated Nebulizer: Efficacy, Safety, and Satisfaction // *Respir Care*. 2012. Vol. 57 (8). P. 1242–1247.
8. Boe J., Dennis J.H. *European Respiratory Society Nebulizer Guidelines: Technical Aspects* // *Eur Respir Rev*. 2000. Vol. 10. 72. P. 1–237.
9. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. ERS Task Force. *European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers* // *Eur Respir J*. 2001. Vol. 18. P. 228–242.
10. Brand P., Beckmann H., Maas Enriquez M., et al. Peripheral deposition of a1-protease inhibitor using commercial inhalation devices // *Eur Respir J*. 2003. Vol. 22. P. 263–267.
11. Da Dalt L., Bressan S., Martinolli F., et al. Treatment of bronchiolitis: state of the art // *Early Hum Dev*. 2013. Vol. 89. Suppl 1. P. 31–36.
12. Dessanges J.F. A history of nebulization // *J Aerosol Med*. 2001. Vol. 14 (1). P. 65–71.
13. Dhand R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol // *Respir Care*. 2002. Vol. 47. P. 1406–1418.
14. Flume P.A., O'Sullivan B.P., Robinson K.A. et al. *Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health* // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007. Vol. 176. P. 957–969.
15. Gupta A., Pandya S.M., Mohammad I. et al. Particulate pulmonary delivery systems containing anti-tuberculosis agents // *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2013. Vol. 30 (4). P. 277–291.
16. Johnson J., Waldrep J.C., Guo J. et al. Aerosol delivery of recombinant human DNase I: in vitro comparison of a vibrating mesh nebulizer with a jet nebulizer // *Respir Care*. 2008. Vol. 53. P. 1703–1708.
17. Kendrick A.H., Smith E.C., Wilson R.S.E. Selecting and using nebulizer equipment // *Thorax*. 1997. Vol. 52. P. 92–101.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>