

Рациональный подход к терапии бронхиальной астмы у детей: что мы можем сделать для контроля заболевания?

Н.Г. Колосова✉, e-mail: kolosovan@mail.ru
М.Д. Шахназарова, e-mail: marinashakh@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19

Резюме

Бронхиальная астма является наиболее распространенным среди хронических бронхолегочных заболеваний с гетерогенным проявлением симптомов. Несмотря на проведение базисной противовоспалительной терапии ИГКС, в том числе с последующим поэтапным добавлением других контролирующих методов лечения, у 40% пациентов сохраняются симптомы заболевания. Отсутствие контроля астмы способствует высокой заболеваемости, смертности и затратам на лечение, что оправдывает поиск новых терапевтических вариантов для улучшения контроля и снижения риска будущих обострений. Тиотропий – антихолинергический бронхолитический препарат длительного действия – может представлять собой полезную альтернативу в терапевтическом лечении плохо контролируемой астмы как у взрослых, так у детей. В ряде клинических исследований продемонстрирована эффективность и безопасность тиотропия respimat soft mist inhaler в дозе 5 мг в различных вариантах лечения астмы у детей с 6-летнего возраста, у которых не достигается контроль БА при монотерапии ИГКС в средних/высоких дозах или комбинацией ИГКС/ДДБА в средних/высоких дозах. Все исследования астмы у детей проводились с помощью ингалятора respimat soft mist, генерирующий аэрозоль с высокой долей мелких частиц, что обеспечивает эффективное распределение и осаждение в легких. Скорость аэрозоля на выходе из ингалятора составляет всего 0,8 м/с, а время выделения препарата удлинняется до 1,5 с. Двигаясь медленно, частицы аэрозоля чаще избегают столкновения с задней стенкой глотки и языком, что снижает депозицию препарата в полости рта, существенно увеличивая количество действующего вещества, доставленного в дыхательные пути. 55% дозы тиотропия бромидом выделяется в виде частиц оптимального аэродинамического диаметра, что гарантирует высокую степень легочной депозиции – 52% от номинальной дозы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, контроль заболевания, антихолинергические препараты, м-холинолитики, М-рецепторы, тиотропиум, респимат

Для цитирования: Колосова Н.Г., Шахназарова М.Д. Рациональный подход к терапии бронхиальной астмы у детей: что мы можем сделать для контроля заболевания? *Медицинский совет*. 2020;(1):140-144. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-140-144.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A rational approach to the treatment of bronchial asthma in children: what can we do to control the disease?

Natalia G. Kolosova✉, e-mail: kolosovan@mail.ru
Marina D. Shakhnazarova, e-mail: marinashakh@mail.ru

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Bronchial asthma is the most common among chronic bronchopulmonary diseases with heterogeneity in symptom profiles. Despite the delivery of baseline anti-inflammatory iGCS therapy, including the subsequent staged addition of other controlling treatment methods, symptoms of the disease persist in 40% of patients. Lack of asthma control results in high morbidity, mortality and treatment costs, which justifies the search for new therapeutic options to improve control and reduce the risk of future exacerbations. Tiotropium, a long-acting anticholinergic bronchodilator, can be a good alternative in the therapeutic treatment of poorly controlled asthma in both adults and children. Several clinical studies showed the efficacy and safety of Tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler at a dose of 5 mg in various asthma treatment options in children at 6 years old and over, who do not achieve asthma control with iGCS monotherapy at medium/high doses or with iGCS/LABA combination at medium/high doses. All asthma studies in children were conducted using Respimat Soft Mist Inhalers that generate an aerosol with a larger number of small particles, which ensures effective drug distribution and deposition in the lungs. The aerosol cloud velocity at the nozzle outlet of the inhaler is just 0.8 m/s, and the time period over which the aerosol is released is extended to 1.5 s. Moving slowly, aerosol particles more often avoid colliding with the posterior pharyngeal wall and tongue, which reduces the drug deposition in the oral cavity, significantly increasing the amount of active substance delivered to the air ways. 55% of the dose of tiotropium bromide is released in the form of particles with an optimal aerodynamic diameter, which guarantees a high level of lung deposition - 52% of the ex-valve dose.

Keywords: bronchial asthma, children, disease control, anticholinergics, m-anticholinergics, M-receptors, tiotropium, Respimat

For citation: Kolosova N.G., Shakhnazarova M.D. A rational approach to the treatment of bronchial asthma in children: what can we do to manage the disease? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):140-144. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-140-144.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Астма является одним из самых распространенных хронических респираторных заболеваний во всем мире, поражающим около 10% взрослого населения [1] и до 20% детей школьного возраста [2]. Ее распространенность широко варьируется и по статистике составляет от 1 до 18% в разных странах. По оценкам, около 300 млн человек во всем мире страдают от бронхиальной астмы, а к 2025 г. ожидается увеличение количества больных астмой на 100 млн [3, 4]. Заболеваемость астмой у детей в возрасте до 5 лет составляет 23 на 1000 населения в год и снижается среди молодых людей в возрасте от 12 до 17 лет. У взрослых заболеваемость среди женщин в 1,8 раза выше, чем у мужчин (4,9 на 1000 против 2,8 на 1000 соответственно), а в подростковом возрасте распространенность выше у мальчиков, чем у девочек [5].

Астма является клинически неоднородным заболеванием с точки зрения тяжести проявлений и персистирования симптомов, а также частоты/тяжести острых эпизодов [1, 2]. Тяжесть заболевания варьируется от легкой до тяжелой и зависит от объема лечения, необходимого для того, чтобы контролировать заболевание и поддерживать этот контроль в будущем. Тяжелая астма определяется как астма, требующая лечения высокими дозами ингаляционных кортикостероидов (ИГКС), а также второго контролирующего препарата и/или системными кортикостероидами для предотвращения ее «неконтролируемого» течения, или астма, которая остается «неконтролируемой», несмотря на эту терапию [3, 6].

По имеющимся данным, у 40% всех пациентов с астмой сохраняются симптомы, несмотря на лечение в соответствии с рекомендациями монотерапии ИГКС с последующим поэтапным добавлением других контролирующих методов лечения, причем эта доля возрастает до > 50% у подростков [3]. Небольшая часть пациентов с плохо контролируемой астмой может страдать от частых симптомов астмы или обострений, несмотря на то, что они придерживаются высоких доз ИГКС в сочетании с другими контролирующими препаратами, что оправдывает диагноз тяжелой астмы. Эта группа, в частности, способствует высокой заболеваемости, смертности и затратам на лечение [7], что оправдывает поиск новых терапевтических вариантов для улучшения контроля и снижения риска будущих обострений.

Течение астмы сопровождается повторяющимися эпизодами ухудшения симптомов, которые называются обострениями. Обострения астмы, также называемые «приступами астмы», можно определить как эпизоды, характеризующиеся постепенным увеличением или развитием симптомов астмы, таких как одышка, дистанционные свистящие хрипы, усиление кашля с выделением мокроты или без, стеснение в груди, сопровождающиеся снижением функции легких с последующей потерей контроля над астмой, что требует смены лечения [1, 2]. Обострения могут развиваться в любое время и при любой тяжести астмы. Частота обострений у астматиков зависит от таких факторов, как возраст, пол, фенотип астмы, воздействие триггеров окружающей среды и тяжесть заболевания.

У детей обострения чаще встречаются у мальчиков, а во взрослом возрасте женщины подвергаются более высокому риску обострения. Причина этого окончательно не определена, но возможна связь с половыми гормонами [3]. Разные пики сезонности при обострении астмы могут наблюдаться у детей и взрослых. Исследования с участием разных стран показали, что число посещений больниц с обострением астмы у детей увеличивается в сентябре вскоре после открытия школ (так называемая сентябрьская эпидемия) [2, 3]. В большинстве исследований этот сезонный характер объясняется синергетическим эффектом от отмены лечения, которая может возникнуть в течение лета, и эпидемий риновируса, которые происходят в этот период года [8]. Подобные исследования, проведенные среди взрослого населения, не представили убедительных доказательств сезонного пика обострений, причем обострения происходят в течение года [3].

Некоторые фенотипы астмы более склонны к развитию обострений. В частности, эозинофильная астма и ранняя атопическая астма представляют повышенный риск высокой частоты обострений (до 3,4 и 4,6 обострений в год соответственно). Дефицитные врожденные иммунные реакции также были предположены в качестве факторов риска частых/тяжелых эпизодов обострения у некоторых групп пациентов с астмой [3]. Кроме того, хотя обострения могут возникать при любой степени тяжести бронхиальной астмы, они чаще встречаются у пациентов с тяжелой формой астмы [1, 2].

В докладе Глобальной инициативы по астме (GINA) два основных мероприятия, рекомендованных для надлежащего лечения астмы, – это контроль симптомов астмы и уменьшение обострений [1]. Действительно, было показано, что контроль симптомов связан с будущим риском обострения в общей популяции [9]. Последующий анализ исследования GOAL (получение оптимального контроля астмы) показал, что как только контроль астмы будет достигнут в течение 8 недель, это может значительно снизить вероятность того, что он станет неконтролируемым, и что высокая стабильность в контроле астмы также связана с низкой вероятностью незапланированного использования ресурсов здравоохранения в будущем и улучшения качества жизни [10].

Тем не менее, как уже говорилось выше, в отчете GINA подчеркивается, что у некоторых пациентов возникают обострения, несмотря на хороший контроль симптомов. Факторы риска, которые увеличивают риск обострений у пациентов с астмой, включают неконтролируемые симптомы астмы, высокий уровень использования β_2 -агонистов короткого действия, отсутствие, плохое соблюдение или неправильное использование ИГКС, низкий FEV₁, серьезные социально-экономические проблемы, воздействие табачного дыма и аллергенов, сопутствующие заболевания (например, ожирение, риносинусит и аллергия), эозинофилия мокроты или крови, беременность, указания в анамнезе на лечение обострений астмы в отделении интенсивной терапии и одно или несколько серьезных обострений в предыдущем году [1, 2].

Ингаляционные глюкокортикоиды считаются препаратами первой линии для пациентов с астмой. В сочетании с ингаляционными агонистами бета₂-адренорецепторов длительного действия (ДДБА) данная терапия может улучшить контроль над астмой у детей [2]. Однако длительное использование ДДБА может быть связано с различными нежелательными явлениями. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) обеспокоено безопасностью ДДБА, и они рекомендуют пациентам прекратить прием данной группы после контроля симптомов астмы¹ [11]. В связи с наличием вспомогательных и синергических эффектов, обеспечиваемых перекрестным соединением между β_2 и мускариновыми рецепторами, тиотропий может представлять собой полезную альтернативу в терапевтическом лечении плохо контролируемой астмы как у взрослых, так и у детей.

Тиотропий является антихолинергическим бронхолитическим средством длительного действия, и многие исследователи считают, что эффект тиотропия превосходит эффект ДДБА [11, 12] и он может эффективно использоваться в лечении астмы у взрослых и детей с 6 лет.

В респираторном тракте доминирующая иннервация обеспечивается холинергическими парасимпатическими нервами, которые высвобождают ацетилхолин в качестве посредника. Эти парасимпатические стимулы переносятся блуждающим нервом в грудную клетку и в ганглии вблизи дыхательных путей. Наибольшая плотность постганглионарных нервов расположена вдоль бронхов, проксимальнее конечных бронхиол. Высвобождение ацетилхолина приводит к множественным эффектам в дыхательных путях, включая сокращение и пролиферацию гладких мышц дыхательных путей, образование слизи и выделение электролитов бокаловидными клетками и подслизистыми железами, увеличение частоты биения ресничек цилиарного эпителия и выброс провоспалительных медиаторов эпителиальными клетками, пролиферацию фибробластов и вазодилатацию [13, 14]. Преобладающими типами рецепторов для ацетилхолина являются никотиновые и мускариновые рецепторы. К настоящему времени идентифицировано пять подтипов мускариновых рецепторов (M1–M5), хотя в бронхиальном дереве присутствуют только три (M1–M3) типа рецепторов [15]. Рецепторы M1 преимущественно расположены в периферических дыхательных путях перибронхиальных ганглиев, тогда как рецепторы M2 и M3 в основном экспрессируются в крупных дыхательных путях на клетках гладких мышц дыхательных путей. Хотя рецепторы M1 и M3 регулируют сокращение гладких мышц, рецепторы M2 функционируют как ауторецепторы с ингибирующим действием на высвобождение ацетилхолина из холинергических нервов [16].

Тиотропий является единственным антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия, который был одобрен для лечения астмы в некоторых странах. Хотя он также связывается со всеми тремя мускари-

новыми рецепторами, он диссоциирует быстрее от M2, чем от M1 или M3 [11, 12, 16]. При максимальном эффекте, наступающем через 30–60 минут, его продолжительность блокирования холинергической передачи составляет около 35 ч, и поэтому возможен прием один раз в день [11].

В педиатрических пациентах современные руководства по лечению рекомендуют использовать ИГКС в качестве предпочтительного лечения с возможностью добавления антагониста лейкотриеновых рецепторов и/или ДДБА у пациентов с заболеванием средней тяжести (*рис.*) [2].

Первое исследование по изучению использования титропия у подростков с астмой было выполнено у 105 пациентов со средним возрастом 14 лет с умеренной персистирующей астмой на средних дозах ИГКС с или без антагонистов лейкотриеновых рецепторов [17]. Была проверена безопасность и эффективность 4-недельного дополнительного лечения тиотропием в дозах 1,25, 2,5 и 5 мг, вводимых с помощью respimat soft mist inhaler. Исследование продемонстрировало незначительное улучшение симптомов астмы, но значимое – показателей функции легких (FEV₁, PEF) в группах 5 и 2,5 мг. Число нежелательных явлений не отличалось значительно, и не было зарегистрировано никаких серьезных АЕ, связанных с лекарственными средствами.

В дальнейшем в ряде исследований продемонстрирована эффективность и безопасность тиотропия respimat soft mist inhaler в дозе 5 мг в различных вариантах лечения астмы у детей с 6-летнего возраста [18].

Все исследования астмы у детей проводились с помощью ингалятора respimat soft mist. Это ручное устройство генерирует аэрозоль с высокой долей мелких частиц, что обеспечивает эффективное распределение и осаждение в легких. Благодаря своей уникальной конструкции давление в ингаляторе respimat создает механическая пружина, что позволяет увеличить давление и одновременно уменьшить просвет сопла, через которое аэрозоль покидает ингалятор. В результате скорость аэрозоля на выходе из ингалятора составляет всего 0,8 м/с, а время выделения препарата удлиняется до 1,5 с. Двигаясь медленно, частицы аэрозоля чаще избегают столкновения с задней стенкой глотки и языком, что снижает депозицию препарата в полости рта. Как следствие, существенно увеличивается количество действующего вещества, доставленное в дыхательные пути [18, 19].

Еще одним важным преимуществом данного ингалятора является то, что 55% дозы тиотропия бромида выделяется в виде частиц оптимального аэродинамического диаметра, что гарантирует высокую степень легочной депозиции – 52% от номинальной дозы. Таким образом, respimat на сегодняшний день является одним из наиболее совершенных средств доставки препаратов в дыхательные пути у детей и подростков. Недавно были опубликованы исследования как осаждения легких, так и манипуляций с ними, демонстрирующие пригодность ингаляционного устройства даже у детей младше 5 лет [19].

Ингаляционный тиотропий был сравнительно недавно включен в документ GINA в качестве дополнительной

¹ <http://www.fda.gov/>

Список литературы / References

- Reddel H.K., Pedersen S. (eds.). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf>.
- Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А. (ред.) *Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»*. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. Режим доступа: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
- Chuchalin A.G., Geppe N.A., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Mizernitskiy Yu.L., Revyakina V.A. (eds.) *National program: Bronchial Asthma in Children. Treatment Strategy and Prevention*. Moscow: Original-maket; 2017. 160 p. (In Russ.). Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>.
- Morandi L., Bellini F., Papi A. Asthma: definition, severity and impact of pulmonary exacerbations. In: Burgel P.-R., Contoli M., López-Campos J.L. (eds.) *Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society; 2017. pp. 1–12.
- Nunes C., Pereira A.M., Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract*. 2017;3(1). Available at: <https://asthmapr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40733-016-0029-3>.
- Winer R.A., Qin X., Harrington T., Harrington T., Moorman J., Zahrn H. Asthma Incidence among Children and Adults: Findings from the Behavioral Risk Factor Surveillance System Asthma Call-back Survey – United States, 2006–2008. *J Asthma*. 2012;49(1):16–22. doi: 10.3109/02770903.2011.637594.
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013.
- Custovic A., Johnston S.L., Pavord I., Gaga M., Fabbri L., Bel E.H. et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy*. 2013;68(12):1520–1531. doi: 10.1111/all.12275.
- Johnston N.W., Sears M.R. Asthma exacerbations 1: Epidemiology. *Thorax*. 2006;61:722–728. doi: 10.1136/thx.2005.045161.
- Bateman E.D., Reddel H.K., Eriksson G., Peterson S., Östlund O., Sears M.R. et al. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:600–608.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.035.
- Bateman E.D., Bouquet J., Busse W.W., Clark T.J.H., Gul N., Gibbs M. et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. *Allergy*. 2008;63(7):932–938. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01724.x.
- Barnes P.J. Tiotropium bromide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10(4):733–740. doi: 10.1517/13543784.10.4.733.
- Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R., Paggiaro P., Beck E., Vandewalker M. et al. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1198–1207. doi: 10.1056/NEJMoa1208606.
- Scott G.D., Fryer A.D. Role of Parasympathetic Nerves and Muscarinic Receptors in Allergy and Asthma. *Chem Immunol Allergy*. 2012;98:48–69. doi:10.1159/000336498.
- Quizon A., Colin A.A., Pelosi U., Rossi G.A. Treatment of disorders characterized by reversible airway obstruction in childhood: are anticholinergic agents the answer? *Curr Pharm Des*. 2012;18(21):3061–3085. doi: 10.2174/1381612811209023061.
- Quirce S., Dominguez Ortega J., Barranco P. Anticholinergics for treatment of asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(2):84–93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25997301>.
- Buels K.S., Fryer A.D. Muscarinic Receptor Antagonists: Effects on Pulmonary Function. *Handbook Exp Pharmacol*. 2012;208:317–341. doi: 10.1007/978-3-642-23274-9_14.
- Vogelberg C., Moroni-Zentgraf P., Leonaviciute-Klimantaviciene M., Sigmund R., Hamelmann E., Engel M., Szefer S. A randomised dose-ranging study of tiotropium Respimat in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res*. 2015;16:20. doi: 10.1186/s12931-015-0175-9.
- Bickmann D., Kamin W., Sharma A., Wachtel H., Moroni-Zentgraf P., Zielen S. In Vitro Determination of Respimat Dose Delivery in Children: An Evaluation Based on Inhalation Flow Profiles and Mouth-Throat-Models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(1):76–85. doi: 10.1089/jamp.2014.1166.
- Kamin W., Frank M., Kattenbeck S., Moroni-Zentgraf P., Wachtel H., Zielen S. A Handling Study to Assess Use of the Respimat Soft Mist™ Inhaler in Children Under 5 Years Old. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(5):372–381. doi: 10.1089/jamp.2014.1159.
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Архипов В.В., Мизерницкий Ю.Л., Блохин Б.М., Башкина О.А. и др. Применение тiotропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение Совета экспертов Педиатрического респираторного общества. *Вопросы практической педиатрии*. 2017;12(4):77–84. Режим доступа: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2017/tom-12-nomer-4/31631>.
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Архипов В.В., Мизерницкий Ю.Л., Блохин Б.М., Башкина О.А. et al. The use of tiotropium in basic therapy of bronchial asthma in children. Conclusion of the Expert Council of the Paediatric Respiratory Society. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2017;12(4):77–84. (In Russ.) Available at: <http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2017/tom-12-nomer-4/31631>.
- Vogelberg C. Emerging role of long-acting anticholinergics in children with asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016;22(1):74–79. doi: 10.1097/mcp.0000000000000229.

Информация об авторах:

Колосова Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Института здоровья детей, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; e-mail: kolosovan@mail.ru

Шахназарова Марина Далгатовна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Института здоровья детей, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19; e-mail: marinashakh@mail.ru

Information about the authors:

Natalia G. Kolosova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Childhood Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: kolosovan@mail.ru

Marina D. Shakhnazarova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Childhood Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 19, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; e-mail: marinashakh@mail.ru

Ответы на тесты по теме «БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ»

1. Д	5. Д	9. В	13. Г	Задача
2. А	6. В	10. Б	14. А	1. Д
3. А	7. Б	11. А	15. Д	2. Б
4. Б	8. Д	12. Д	16. Д	3. Б