

УДК 616.248-092-07-085-084

АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ: БРОНХІАЛЬНА АСТМА (Частина 3)

**Ю. І. Феценко, Л. О. Яшина, Д. М. Бойко, В. К. Гаврисюк, О. О. Крахмалова, Л. Ф. Матюха,
Ю. М. Мостовий, Т. О. Перцева, М. О. Полянська, О. М. Рекалова, М. М. Островський,
С. В. Зайков, Л. І. Конопкіна, Т. В. Константинович**

*ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна
Асоціація пульмонологів України*

Резюме. Клінічна настанова є результатом узгодженого рішення експертів, прийнятого на підставі ретельного аналізу даних літератури, а також рекомендацій зарубіжного керівництва GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2019. У документі представлено оновлене визначення бронхіальної астми (БА), дані нові підходи до класифікації та діагностики захворювання, запропоновані сучасні схеми лікування, які засновані на результатах багатоцентрових міжнародних клінічних досліджень, що обґрунтовує високу доказовість такої терапевтичної тактики. Викладено нові принципи розподілу хворих на фенотипи, які слід враховувати при виборі схем лікування, представлені алгоритми початкової і підтримуючої терапії, нові підходи до лікування загострень захворювання. У попередніх публікаціях настанови (Астма та Алергія, 2020 року, № 2, № 3) були представлені оновлене визначення та патогенетичні механізми БА, викладені нові підходи до класифікації та діагностики захворювання, дані визначення і оцінка контролю БА. Розглянуто принципи оцінки тяжкості БА, а також відмінність між тяжкою і неконтрольованою БА. Наведено стандарти лікування хворих на БА для контролю симптомів та мінімізації ризику її загострень. Розглянуто основні принципи ведення БА та альтернативні стратегії корекції лікування. У третій частині керівництва представлено сходячковий підхід до коригування терапії, імунотерапія алергенами, вакцинація, показання для направлення на консультацію до спеціаліста. Настанова адресована лікарям всіх ланок надання медичної допомоги — сімейним лікарям, терапевтам, пульмонологам, алергологам, кардіологам, реабілітологам.

Ключові слова: бронхіальна астма, патогенез, класифікація, діагностика, терапія.

*Ю. І. Феценко,
академік НАМН України, професор,
директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії
і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
03038, Україна, м. Київ, вул. Амосова, 10
e-mail: admin@ifp.kiev.ua
Астма та Алергія, 2021, № 2, С. 5–20.*

Рекомендовано до прийняття: Національна академія медичних наук України, рішення Вченої ради ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», протокол № 1 від 21.01.2020 р.

Настанова відповідає документам: «Бронхіальна астма. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» взято GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2019. Електронний режим доступу <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. GINA online appendix, updated 2018. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/03/WMS-FINAL-GINA-2018-Appendix_v1.3.pdf.

© Феценко Ю. І., Яшина Л. О., Бойко Д. М., Гаврисюк В. К., Крахмалова О. О., Матюха Л. Ф.,
Мостовий Ю. М., Перцева Т. О., Полянська М. О., Рекалова О. М., Островський М. М.,
Зайков С. В., Конопкіна Л. І., Константинович Т. В., 2021

www.search.crossref.org

DOI: 10.31655/2307-3373-2021-2-5-20

Перелік умовних скорочень

ACT	Тест контролю над астмою	ВІЛ/СНІД	Вірус імунодефіциту людини/ синдром набутого імунодефіциту
ACQ	Опитувальник контролю над астмою	ВІТ	Відділення інтенсивної терапії
ATS	Американське торакальне товариство	ГЕРХ	Гастроєзофагальна рефлюксна хвороба
AQLQ	Опитувальник з якості життя при бронхіальній астмі	ГФА	Гідрофторалкановий пропелент
CO ₂	Вуглекислий газ	ДАІ	Дозований аерозольний інгалятор
CCl	Еотаксин	ТДБА	Довготривалої дії бета-2-агоністи
ERS	Європейське респіраторне товариство	ЕКГ	Електрокардіографія
FeNO	Оксид азоту видихуваного повітря	ІКС	Інгаляційні кортикостероїди
GINA	Глобальна Ініціатива щодо ведення бронхіальної астми	ІМТ	Індекс маси тіла
GOLD	Глобальна Ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень	КДБА	Короткої дії бета-2-агоністи
GM-CSF	Гранулоцит-макрофаг-колоніестимулюючий фактор	КДБЛ	Короткої дії бронхолітики
Ig	Імуноглобулін	КТ	Комп'ютерна томографія
IL	Інтерлейкін	МЛ	Модифікатори лейкоцитарних рецепторів
PaCO ₂	Парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові	НІВ	Неінвазивна вентиляція
ppb	Часток на мільярд	НПЗЗ	Нестероїдні протизапальні засоби
SaO ₂	Насичення артеріальної крові киснем.	ОФВ ₁	Об'єм форсованого видиху за 1 секунду
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	ОКС	Оральні глюкокортикостероїди
Th	Т-хелпери	ПШВ	Пікова об'ємна швидкість видиху
TNF	Фактор некрозу пухлини	ПШТ	Підшкірна імунотерапія
YKL-40	Хрящовий глікопротеїн	РКД	Рандомізовані контрольовані дослідження
АХП	Астма-ХОЗЛ перехрест	СЛІТ	Сублінгвальна імунотерапія
АХПС	Астма-ХОЗЛ перехресний синдром	СКС	Системні кортикостероїди
АБЛА	Алергічний бронхолегеневий аспергілез	СП	Сухопорошковий інгалятор
АІРЗ	Аспірин-індуковане захворювання легень	ТДБА	Тривалої дії бета-2-агоністи
АПФ	Ангіотензінперетворюючий фермент	ФЖЄЛ	Форсована життєва ємність легень
АТ	Артеріальний тиск	ФЗД	Функція зовнішнього дихання
ГКС	Глюкокортикостероїди	ХОЗЛ	Хронічне обструктивне захворювання легень
БА	Бронхіальна астма	ХФВ	Хлорфторвуглеродний пропелент
БГР	Бронхіальна гіперреактивність	ЦОГ	Циклооксигеназа
БФН	Бронхоспазм фізичного навантаження	ЧСС	Частота серцевих скорочень
		ШВЛ	Штучна вентиляція легень
		ШКТ	Шлунково-кишковий тракт

5.5. Сходинковий підхід до коригування терапії

Після початку лікування БА (Табл. 5.3) рішення щодо поточної терапії приймаються в рамках циклу, що складається з проведення оцінки, корекції лікування та перегляду відповіді. Інтенсивність терапії, спрямованої на контроль захворювання, коригується шляхом її зменшення або збільшення на підставі сходинкового підходу (Табл. 5.4), спрямованого на досягнення доброго контролю симптомів і мінімізацію майбутніх ризиків загострень, розвитку фіксованого обмеження швидкості повітряного потоку і розвитку побічних ефектів терапії. Якщо контроль астми зберігається протягом 2–3 місяців, інтенсивність терапії може бути знижена на сходинку нижче, щоб визначити мінімальний ефективний рівень терапії для пацієнта (Табл. 5.6).

Якщо у пацієнта стійкі симптоми та/або загострення зберігаються, не зважаючи на застосування

контролюючої терапії протягом 2–3 місяців, перед будь-яким підвищенням інтенсивності терапії необхідно провести оцінку і корекцію найбільш поширених проблем:

- неправильна техніка інгаляції;
- незадовільна прихильність до терапії;
- постійний вплив (вдома або на роботі) алергенів, тютюнового диму, забрудненого повітря в приміщенні і на вулиці, або застосування таких препаратів, як β-блокатори або (у деяких пацієнтів) нестероїдні протизапальні лікарські засоби;
- супутні захворювання, які можуть сприяти виникненню симптомів з боку органів дихання і низької якості життя;
- неправильний діагноз.

Низькі дози інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) забезпечують більшу частину клінічної користі від ІКС у більшості хворих на БА. Однак, відповідь на

прийом ІКС у різних пацієнтів не однакова, і дехто, в кого астма не контролюється низькими дозами ІКС (в комбінації з ТДБА або окремо), незважаючи на високу прихильність до лікування та правильну техніку інгаляції, потребує середніх доз ІКС. Високих доз ІКС (в комбінації з ТДБА або окремо) потребує незначна частка хворих, їх тривале застосування пов'язано із збільшеним ризиком місцевих та системних побічних ефектів, що має братись до уваги при визначенні балансу між користю та безпекою.

Ця таблиця — не таблиця еквівалентності, а клінічного порівняння, заснованого на наявних дослідженнях та інформації про препарати. Таблиця 5.5 — це не таблиця еквівалентності, а таблиця оціночної клінічної сумісності. Критерії «низьких», «середніх» і «високих» доз засновані на опублікованій інформації і доступних дослідженнях, включаючи пряме порівняння у випадках, коли це доречно. У різних країнах дози можуть відрізнятися. Більшість клінічних переваг ІКС спостерігається при низьких

Таблиця 5.3. Рекомендовані препарати для початкової терапії, спрямованої на контроль захворювання, у дорослих та підлітків

Наявні симптоми	Переважний препарат для контролю захворювання
Симптоми БА або потреба в КДБА < 2 разів на місяць; відсутність пробуджень із-за БА за останній місяць; відсутність факторів ризику загострень (Табл. 3.4В), включаючи відсутність загострень протягом останнього року	Лікування препаратом для контролю захворювання не потрібно (<i>рівень доказовості D</i>)
Рідкі симптоми БА, але у пацієнта є ≥ 1 фактору ризику загострень (див. табл. 3.4В); наприклад, низькі показники функції зовнішнього дихання, або загострення, що потребували застосування ОКС протягом останнього року, або лікування у відділенні інтенсивної терапії та реанімації у зв'язку з БА	ІКС в низькій дозі ** (<i>рівень доказовості D</i>)
Наявність симптомів БА або потреба в КДБА від 2 разів на місяць до 2 разів на тиждень, або пацієнт прокидається у зв'язку з БА ≥ 1 разів на місяць	ІКС в низькій дозі** (<i>рівень доказовості B</i>)
Симптоми БА або потреба в КДБА > 2 разів на тиждень	ІКС в низькій дозі ** (<i>рівень доказовості A</i>) Іншими, менш ефективними варіантами є модифікатори лейкотрієнів або теофілін
Симптоми БА, які занепокоюють пацієнта, протягом більшості днів; пробудження, пов'язані з БА, ≥ 1 раз на тиждень, особливо при наявності яких-небудь факторів ризику (див. табл. 3.4В)	ІКС в середній/високій дозі# (<i>рівень доказовості A</i>) або ІКС/ТДБА у низькій дозі (<i>рівень доказовості A</i>)
Початкові симптоми БА відповідають тяжкій неконтрольованій БА або загостренню	Короткий курс ОКС і початок регулярної терапії, спрямованої на контроль захворювання. Можливі варіанти: • ІКС у високій дозі (<i>рівень доказовості A</i>) або • ІКС/ТДБА в середній дозі (<i>рівень доказовості D</i>)
Перед призначенням початкової терапії, спрямованої на контроль захворювання	
<ul style="list-style-type: none"> • По можливості, записати докази діагнозу БА • Записати рівень контролю симптомів і фактори ризику пацієнта, включаючи показники функції зовнішнього дихання (Табл. 3.4) • Врахувати чинники, що впливають на вибір терапії (Табл. 5.2) • Забезпечити правильне використання інгалятора пацієнтом • Запланувати час для візиту в рамках подальшого спостереження 	
Після призначення початкової терапії, спрямованої на контроль захворювання	
<ul style="list-style-type: none"> • Проаналізувати відповідь пацієнта на лікування (Табл. 3.4) через 2-3 міс або раніше при розвитку невідкладної клінічної ситуації • Надати рекомендації щодо поточної терапії і інших ключових питань з лікування (Табл. 5.4) • Якщо контроль зберігається протягом 3 міс., слід знизити інтенсивність терапії (Табл. 5.6) 	

** лікування відповідно сходинок 2 (Табл. 5.4), + лікування відповідно сходинок 3 (Табл. 5.4), # не рекомендується дітям у віці 6–11 років.

Таблиця 5.4. Сходінковий підхід до контролю симптомів та мінімізації майбутніх ризиків [GINA 2019]

	Сходінка 1		Сходінка 2		Сходінка 3		Сходінка 4		Сходінка 5		
	ІКС низькі дози / формотерол «за потребою» *		Щодня ІКС низькі дози АБО ІКС низькі дози /формотерол «за потребою» *		Низькі дози ІКС/ГДБА		Середні дози ІКС/ГДБА		Високі дози ІКС/ГДБА		
	Контролююча терапія, що має перевагу для попередження загострень та контролю симптомів		Низькі дози ІКС, що приймають всякий раз, коли приймають КДБА ^ψ		Модифікатори лейкотрієнів (МЛ), АБО низькі дози ІКС, що приймають всякий раз, коли приймають КДБА ^ψ		Середні дози ІКС, АБО низькі дози ІКС+ модифікатори лейкотрієнів [#]		Високі дози ІКС, додати тіотропій, або модифікатори лейкотрієнів		Фенотипична оцінка ± додає терапія, наприклад, тіотропій, анти-IgE, анти-IL-5/5R, анти-IL-4R
Інша контролююча терапія	ІКС низькі дози /формотерол «за потребою» *		Модифікатори лейкотрієнів (МЛ), АБО низькі дози ІКС, що приймають всякий раз, коли приймають КДБА ^ψ		Середні дози ІКС, АБО низькі дози ІКС+ модифікатори лейкотрієнів [#]		Високі дози ІКС, додати тіотропій, або модифікатори лейкотрієнів		Додати низькі дози ОКС, але враховуйте побічні ефекти		
Терапія для «швидкої допомоги», що має перевагу	ІКС низькі дози /формотерол за потребою *		ІКС низькі дози /формотерол за потребою *		ІКС низькі дози /формотерол за потребою ^ψ		ІКС низькі дози /формотерол за потребою ^ψ		ІКС низькі дози /формотерол за потребою ^ψ		
Інший вибір терапії для «швидкої допомоги»	КДБА за потребою		КДБА за потребою		КДБА за потребою		КДБА за потребою		КДБА за потребою		
	<p>* дані отримані лише для комбінації будесонід/формотерол</p> <p>^ψ окремо, або приймають всякий раз, коли приймають КДБА</p> <p>^ψ низькі дози ІКС/формотерол за потребою тільки для пацієнтів, які отримують низькі дози ІКС/формотерол в якості контролюючої терапії</p> <p>[#] розглянути призначення СЛП у дорослих пацієнтів з БА, сенситизованих до домашнього пилу, з супутнім алергічним ринітом, в кого зберігаються загострення, незважаючи на терапію ІКС, і при ОФВ₁ > 70 % від належних</p>										
	<p>Пам'ятати:</p> <ul style="list-style-type: none"> • навчити пацієнта навичкам самостереження (письмовий план дій при БА, регулярний його перегляд) • лікування змінних факторів ризику та супутніх захворювань (куріння, ожиріння, тривожність, тощо) • поради щодо фармакологічних методів та стратегій лікування (фізична активність, зменшення ваги, уникнення сенситизуючих факторів (по можливості)) • розглянути крок сходінкою вгору, якщо симптоми не контролюються, є ризик загострень, але спочатку перевірити діагноз, техніку інгаляції та прихильність пацієнта до терапії • розглянути подання СЛП у дорослих пацієнтів з БА, сенситизованих до домашнього пилу, з супутнім алергічним ринітом, в кого зберігаються загострення, незважаючи на терапію ІКС, і при ОФВ₁ > 70 % від належних • розглянути крок сходінкою вниз, якщо симптоми контролюються протягом 3-х місяців + низький ризик загострень. Припинення ІКС не рекомендується. 										

Таблиця 5.5. Низькі, середні і високі добові дози ІКС для дорослих

Препарат	Низькі добові дози (мкг)	Середні добові дози (мкг)	Високі добові дози (мкг)
Беклометазону діпропіонат-ХФВ	200-500	> 500-1000	>1000
Беклометазону діпропіонат-ГФА	100-200	> 200-400	>400
Будесонід (СПІ)	200-400	> 400-800	>800
Циклесонід (ГФА)	80-160	>160-320	>320
Флютиказону фууроат (СПІ)	100	Не застосовується	200
Флютиказону пропіонат (СПІ, ГФА)	100-250	> 250-500	>500
Мометазону фууроат	110-220	> 220-440	>440
Триамсинолону ацетонід	400-1000	>1000-2000	>2000

Позначення: СПІ — сухопорошковий інгалятор; ГФА — гідрофторалкановий пропеллент; ХФВ — хлорфторвуглеродний пропеллент.

дозах, а явні докази залежності відповіді на лікування від дози в діапазоні доз, проаналізованих з регуляторними цілями, наводяться рідко. «Високі» дози визначені довільно, але для більшості ІКС вони відповідають таким дозам, тривале застосування яких супроводжується підвищенням ризиком виникнення системних побічних ефектів.

Для нових препаратів необхідно уважно вивчати інформацію, надану виробником. Препарати, що містять таку ж саму молекулу, можуть не бути однаково ефективними при клінічному застосуванні.

В клінічній практиці вибір препарату, пристрою та дози повинен базуватися на оцінці контролю симптомів, факторах ризику, вподобаннях хворого та практичних моментах (вартість, можливість застосувати інгалятор, прихильність до лікування та ін.) (Табл. 5.2). Важливо моніторувати відповідь на терапію та можливі побічні ефекти, та при необхідності коректувати дозу (Табл. 5.4). При доброму контролі симптомів на протязі 3 місяців дозу ІКС треба акуратно титрувати до мінімально ефективної, яка буде забезпечувати добрий контроль симптомів та мінімізувати ризик розвитку загострень, а також розвитку побічних ефектів (Табл. 5.6). Пацієнти, які довготривало приймають високі дози ІКС, при можливості повинні бути направлені на консультацію до спеціаліста з БА (Табл. 7.1).

СХОДИНКА 1

Має перевагу: комбінація ІКС в низьких дозах/формотерол за потребою для зменшення симптомів та за потребою перед фізичним навантаженням.

Сходінка 1 рекомендується до застосування при наявності симптомів < 2 /місяць, при відсутності факторів ризику загострень БА.

Застосування комбінації ІКС в низьких дозах з формотеролом на першій сходінці (рівень доказовості В) підтверджується непрямими доказами з великого подвійного сліпого дослідження, в якому порівнювалась ефективність та безпечність прийому за потребою комбінації будесонід (низька доза)/

формотерол, монотерапії КДБА та регулярного застосування низьких доз ІКС+КДБА за потребою у хворих БА, яким показано лікування згідно сходінки 2.

Найбільш важливі аргументи:

- пацієнти із невеликими нечастими симптомами можуть мати тяжкі або фатальні загострення. Рекомендується оцінювати фактори ризику розвитку загострень так само, як і контроль симптомів (табл. 3.4);
- в дослідженні лікування згідно сходінки 2 визначено, що рівень тяжких загострень БА при застосуванні за потребою комбінації низьких доз ІКС/формотерол в порівнянні із застосуванням лише КДБА зменшився на 2/3, із зменшенням добової дози ІКС на < 20 % в порівнянні з щоденним прийомом ІКС;
- у хворих із нечастими симптомами прихильність до щоденної терапії із застосуванням ІКС низька, що наражає їх на ризик лікуватись лише за допомогою КДБА (без протизапальної терапії);
- рекомендація застосування комбінації ІКС/формотерол дозволяє уникнути двозначної ситуації, коли пацієнтам спочатку призначали КДБА для зменшення симптомів, потім, не зважаючи на суб'єктивну ефективність такого лікування з їхньої точки зору, казали, що потрібно приймати контролюючий препарат для зменшення застосування КДБА. Всім пацієнтам відразу потрібно призначати контролюючий препарат (при легкій БА — при потребі), що дозволяє усвідомити необхідність одночасного зменшення симптомів та майбутніх ризиків та уникнути вкорінену прив'язку до КДБА, як основного лікування астми.

Ці аргументи були отримані щодо комбінації будесонід/формотерол, однак, їх можна розповсюдити і на комбінацію беклометазон/формотерол. Ці препарати зайняли своє місце в якості базисної підтримуючої та симптоматичної терапії на 3–4 сходінках лікування БА і у великих дослідженнях по

застосуванню фіксованої комбінації будесоніду/формотеролу за потребою при легкій БА не було отримано жодної нової інформації що до її безпечності.

Що стосується застосування перед фізичним навантаженням, в одному 6-ти тижневому дослідженні було показано, що застосування комбінації в низькій дозі будесоніду/формотеролу для зменшення симптомів та перед фізичним навантаженням зменшувало викликану навантаженням бронхоконстрикцію в такий же мірі, як і регулярне застосування низьких доз ІКС та КДБА за потребою (*рівень доказовості В*).

Інші варіанти контролюючої терапії:

- низькі дози ІКС, які приймаються всякий раз, коли приймають КДБА (*рівень доказовості В*): на сходінці 1 доказовість також непряма, зформувана для окремо взятих препаратів або комбінації ІКС/ТДБА у хворих, яким показано лікування згідно сходінки 2. Найбільш вагомі аргументи — зменшення ризиків тяжких загострень та труднощі в досягненні доброї прихильності пацієнтів до регулярного прийому ІКС у хворих з нечастими симптомами. Прийом за потребою ІКС кожного разу, коли є потреба в застосуванні КДБА, може бути добрим варіантом вибору в країнах, де комбінація ІКС/формотерол відсутня або недоступна за ціною;
- щоденний прийом ІКС в низьких добових дозах, запропонований в GINA 2014 в першій сходінці ескалатора лікування БА, зменшував ризик тяжких загострень (непряма доказовість із досліджень із залученням пацієнтів, яким було показано лікування згідно 2-ї сходінки). Однак, пацієнти з рідкими симптомами (рідше 2 /місяць) дуже противляться регулярному прийому ІКС, навіть при їх призначенні лікарем, що наражає їх на ризик лікуватись лише КДБА. А з огляду на безпечність, такий режим більше не рекомендується для застосування в загальній практиці для таких пацієнтів.

Не рекомендується:

Застосування лише КДБА не рекомендується в лікуванні хворих на бронхіальну астму. Хоча КДБА високоєфективні у швидкому зменшенні симптомів астми (*рівень доказовості А*), у хворих, які лікуються лише із застосуванням КДБА, є ризик смерті від БА (*рівень доказовості А*) та звернень за невідкладною допомогою (*рівень доказовості А*), навіть при доброму контролі симптомів. Тривале дослідження по регулярному застосуванню лише КДБА у хворих із щойно діагностованою астмою показало гірші результати та більш низьку функцію легень, ніж у хворих, які від початку лікувались ІКС в низьких дозах.

У дорослих інгаляційні холінолітики (наприклад, іпратропію бромід), оральні КДБА або короткої дії теофілін можуть бути альтернативою КДБА для зменшення симптомів; однак, вони мають більш повільний початок дії, ніж КДБА (*рівень доказовості А*), а у оральних КДБА та теофіліну — збільше-

ний ризик побічних ефектів. Що до оцінки ризику тяжких загострень при застосуванні цих препаратів у хворих, які не отримували ІКС — таких тривалих досліджень не проводилось.

Тривалої дії бета2-агоніст із швидким початком дії формотерол має такий же швидкий початок дії, як і КДБА, але регулярне або часте застосування ТДБА без ІКС настійно не рекомендується із-за ризику загострень (*рівень доказовості А*).

СХОДИНКА 2

Має перевагу: регулярне застосування ІКС у низьких дозах плюс КДБА при потребі, АБО комбінація ІКС в низьких дозах/формотерол за потребою

Щоденне застосування ІКС у низьких дозах плюс КДБА при потребі для зменшення симптомів та, в разі потреби, перед фізичним навантаженням.

Існує значна доказова база з рандомізованих клінічних та спостережливих досліджень, відносно того, що регулярний прийом ІКС у низьких дозах суттєво зменшує ризики тяжких загострень, госпіталізацій та смертності; симптомів та викликаного фізичним навантаженням бронхоспазму (*рівень доказовості А*). Тяжкі загострення зменшувались вдвічі, навіть у пацієнтів з симптомами 0–1 на тиждень.

Для цієї рекомендації найбільш вагомий аргумент — зменшення ризику тяжких загострень. При призначенні щоденного прийому ІКС у хворих з легкою БА лікарі мають пам'ятати про ймовірність низької прихильності до терапії, що наражає пацієнтів на ризик лікуватись лише КДБА.

Контроюча опція, що має перевагу на сходінці 2 — комбінація ІКС в низьких дозах/формотерол за потребою: на сьогодні доказовість отримана щодо низьких доз комбінації ІКС/формотерол. В одному великому дослідженні легкої БА при застосуванні комбінації ІКС в низьких дозах з формотеролом на 64 % зменшилась кількість тяжких загострень БА в порівнянні з монотерапією КДБА (*рівень доказовості В*), а два великих дослідження легких астми показали, що комбінація ІКС/формотерол не менш ефективна, ніж регулярна терапія ІКС у впливі на тяжкі загострення БА (*рівень доказовості А*).

Для цієї рекомендації найбільш вагомий аргумент — попередження тяжких загострень та запобігання потреби в щоденному застосуванні ІКС у хворих з легкою БА. Невеличка різниця в порівнянні з базисною терапією ІКС щодо контролю симптомів (різниця по опитувальнику АСQ-5 ~ 0,15 при мінімальній клінічно важливій різниці 0,5), ОФV₁ (~30–50 мл) та кількості безсимптомних днів (середня різниця 10,6 днів/рік) вважається менш важливою. В одному дослідженні у хворих з легкою БА було показано, що прийом комбінації будесонід/формотерол за потребою та перед фізичним навантаженням спричиняв такий же вплив на викликаний фізичним навантаженням бронхоспазм, як і щоденна базисна терапія ІКС + КДБА за потребою та перед навантаженням.

Інші варіанти контролюючого лікування:

- антагоністи лейкотрієнових рецепторів (модифікатори лейкотрієнів) менш ефективні, ніж ІКС, зокрема, щодо попередження загострень (*рівень доказовості А*). Вони можуть застосовуватись в початковому контролюючому лікуванні у деяких пацієнтів, хто не може, або не хоче приймати ІКС; у хворих із непереносимими побічними явищами від застосування ІКС; у хворих із супутнім алергічним ринітом (*рівень доказовості В*);
- для дорослих та підлітків, які раніше не отримували контролюючу терапію, регулярне застосування в якості початкового контролюючого лікування комбінації низьких доз ІКС+ТДБА в порівнянні із монотерапією ІКС зменшує симптоми та покращує функцію легень. Але, це більш вартісно та не зменшує ризик майбутніх загострень в порівнянні із монотерапією ІКС (*рівень доказовості А*);
- для пацієнтів з чисто сезонною алергічною астмою (наприклад, при реакції на пилок берези) при відсутності симптомів в міжсезонні періоди, регулярне щоденне застосування ІКС або застосування комбінації ІКС/формотерол за потребою має розпочинатись відразу від початку симптомів та продовжуватись ще 4 тижні після закінчення сезону відповідного цвітіння (*рівень доказовості D*).

Не рекомендуються для рутинної практики: тривалого вивільнення теофілін низько ефективний при БА (*рівень доказовості В*), проте його побічні ефекти часті, та можуть бути життєзагрозливими при застосуванні високих доз. Кромони (недокроміл натрію та натрію кромоглікат) мають благоприємний профіль безпечності, але вони низькоефективні (*рівень доказовості А*) та їх доставкові пристрої (інгалятори) потребують обтяжливої щоденної гігієнічної обробки для запобігання закупорки.

СХОДИНКА 3

Для дорослих та підлітків пропонується 2 опції, що мають перевагу: комбінація низьких доз ІКС/ТДБА в якості базисної терапії + КДБА за потребою АБО комбінація низьких доз ІКС/формотерол в якості як базисної так і швидкодіючої терапії.

Перед тим, як зробити крок в лікуванні на сходинку вгору, необхідно перевірити загальні проблеми — можливі погана техніка інгаляції, низька прихильність до терапії, вплив несприятливих факторів зовнішнього середовища, та упевнитись, що симптоми — із-за астми (Табл. 4.1).

У пацієнтів, які отримують базисну терапію ІКС + за потребою КДБА, додання ТДБА у вигляді фіксованої комбінації з ІКС забезпечує додаткове покращення симптомів та функції легень, а також зменшує ризик загострень, в порівнянні із такою же дозою ІКС (*рівень доказовості А*), але при незначному зменшенні застосування препарату «швидкої допомоги».

На сьогодні в світі для 3-ї сходинки схвалені комбінації: низькі дози флутиказону пропіонат/формотерол, флутиказону фуруат/вілантерол, флутиказону пропіонат/сальметерол, беклометазон/формотерол, будесонід/формотерол, мометазон/формотерол. Ефективність впливу комбінації флутиказону фуруат/вілантерол в порівнянні із звичайною терапією на симптоми астми була доведена у великому дослідженні в реальному житті, але що до загострень — достовірної різниці не було.

Режим застосування фіксованої комбінації ІКС/формотерол для контролюючої терапії та для використання при потребі можливий для комбінації з формотеролом низьких доз беклометазону та будесоніду. У хворих із ≥ 1 загостренням за попередній рік терапія ІКС в низьких дозах /формотерол в якості підтримуючої та швидкодіючої терапії достовірно зменшує загострення БА та забезпечує подібний рівень контролю симптомів при застосуванні відносно менших доз ІКС, в порівнянні із фіксованою комбінацією ІКС/ТДБА або високими дозами ІКС в якості базисної терапії (при прийомі КДБА за потребою) (*рівень доказовості А*). Застосування низьких доз ІКС/формотерол в якості препарату «швидкої допомоги» (за потребою) є пріоритетною опцією для хворих, яким призначена така комбінація в режимі як для базисної терапії, так за потребою. Її не можна застосовувати як препарат «швидкої допомоги» у хворих, хто отримує комбінацію ІКС з будь-яким іншим ТДБА.

Інші варіанти: для дорослих пацієнтів із супутнім алергічним ринітом та сенситизацією до хатнього пилу, при субоптимальному контролі БА, незважаючи на прийом ІКС від низьких до високих доз, можливо розглянути питання призначення сублінгвальної алерген-імунотерапії (за умови $ОФВ_1 > 70\%$ від повинних).

Інший варіант терапії — збільшити дозу ІКС до середньої, але на груповому рівні це менш ефективно, ніж додання ТДБА (*рівень доказовості А*). Інша менш ефективна можливість — низькі дози ІКС + або модифікатори лейкотрієнів (*рівень доказовості А*), або уповільненого вивільнення теофілін в низьких дозах (*рівень доказовості В*).

СХОДИНКА 4

Мають перевагу: комбінація ІКС в низькій дозі/формотерол в якості контролюючої терапії та в якості «швидкої допомоги» АБО комбінація ІКС в середній дозі/ТДБА в якості контролюючої терапії плюс КДБА по потребі

Хоча на груповому рівні основне покращення можна отримати при застосуванні низьких доз ІКС, індивідуальна реакція на ІКС варіює. Окремі хворі, в кого, незважаючи на добру прихильність до лікування, правильну техніку інгаляції контроль БА відсутній при прийомі комбінації ІКС в низьких дозах із ТДБА, можуть отримати покращення при збільшенні дози препарату для базисної терапії до середньої. На цій сходинці більше не рекомендується застосування високих доз ІКС.

Вибір варіанту терапії на сходинці 4 залежить від лікування, призначеного на сходинці 3. Перед підвищенням сходинки треба перевірити загальні проблеми — неправильна техніка інгаляції, низька прихильність до терапії, вплив факторів оточуючого середовища, уточнення, чи симптоми справді внаслідок астми (уточнити діагноз БА) (Табл. 4.1).

У хворих із ≥ 1 загостренням протягом попереднього року застосування низьких доз ІКС/формотерол в якості контролюючої терапії та для зняття гострих симптомів більш ефективно у зниженні загострень, ніж підтримуюча терапія ІКС/ТДБА у тій ж дозі, або більш високі дози ІКС (*рівень доказовості А*). При цьому режимі призначаються будесонід/формотерол або бекламетазон/формотерол в низьких дозах, як на сходинці 3; при потребі доза базисної терапії може бути збільшена до середньої.

Якщо пацієнт приймає ІКС/ТДБА в низьких підтримуючих дозах та КДБА при потребі, а контроль астми неадекватний, можливо збільшити дозу ІКС в комбінації до середньої (*рівень доказовості В*); можливі комбінації ІКС/ТДБА — такі ж, як на сходинці 3.

Інші варіанти контролюючої терапії: тіотропій (тривалі дії холінолітик) в доставковому пристрої Респімат в якості додаткової терапії у пацієнтів старше 6 років; він дещо покращує легеневу функцію (*рівень доказовості А*) та дещо зменшує загострення. Для сходинки 4 існує недостатня доказова база в підтримку переваги комбінації ІКС+ тіотропіум над комбінацією ІКС+ТДБА.

Для дорослих пацієнтів із супутнім алергічним ринітом та сенситизацією до хатнього пилу, при субоптимальному контролі БА, незважаючи на прийом ІКС від низьких до високих доз, можливо розглянути питання призначення сублінгвальної алерген-імунотерапії (за умови ОФВ₁ > 70 % від повинних).

Теофілін не застосовується у дітей.

При застосуванні середніх або високих доз будесоніду призначення його 4 рази на день може підвищити ефективність терапії (*рівень доказовості В*), але може погіршуватись прихильність до лікування. Для інших ІКС підходить дозування 2 рази на день (*рівень доказовості D*). Інші варіанти лікування — додання до середніх-високих доз ІКС препаратів інших груп (модифікаторів лейкотрієнів (*рівень доказовості А*), або низьких доз з уповільненим вивільненням теофіліну (*рівень доказовості В*)), але це менш ефективно, ніж додання ТДБА.

СХОДИНКА 5

Має перевагу: Провести фенотипічне обстеження ± додаткова терапія

Пацієнтам з персистуючими симптомами або загостреннями, незважаючи на правильну техніку інгаляції та добру прихильність до терапії згідно сходинки 4, і в кого були розглянуті інші варіанти, слід звернутись до спеціаліста для експертного висновку щодо досліджень та ведення тяжкої БА (*рівень доказовості D*).

Алгоритм діагностики та ведення тяжкої астми (дерево рішень) описаний в главі 7.7.9

Варіанти лікування, які слід розглядати на сходинці 5 після оптимізації існуючої терапії можуть включати:

- **Комбінація високих доз ІКС з ТДБА:** ця опція може розглядатись у дорослих та підлітків, але збільшення дози ІКС зазвичай додає невеличкий ефект (*рівень доказовості А*) та збільшується ризик побічних ефектів, включаючи адреналову супресію. Високі дози рекомендуються лише в якості пробної терапії протягом 3–6 місяців у випадках, коли добрий контроль не можна досягти застосуванням середніх доз ІКС/ТДБА та/або доданням третього контролюючого препарату (модифікатора лейкотрієнів або уповільненого вивільнення теофіліну (*рівень доказовості В*)).
- **Додання тіотропію** (тривалі дії холінолітика) у пацієнтів віком ≥ 6 років, в кого астма не контролюється належним чином застосуванням комбінації ІКС/ТДБА. Додання тіотропію (здебільше 5 мкг через інгалятор м'якого туману (Респімат)) дещо покращує функцію легень (*рівень доказовості А*) та дещо збільшує час розвитку наступного тяжкого загострення, яке потребує призначення ОКС (*рівень доказовості В*). Щодо застосування інших ТДХЛ даних доказовості немає.
- **Додання азитроміцину** (3 рази на тиждень) у дорослих із стійкими симптомами астми незважаючи на застосування помірних-високих доз ІКС та ТДБА зменшує загострення БА у хворих з еозинофільним та нееозинофільним типом запалення (*рівень доказовості В*) та покращує пов'язану із захворюванням якість життя. Найбільш часте побічне явище — діарея. Оскільки макроліди (такі як азитроміцин) можуть бути ототоксичними та викликати аритмію, хворі на БА з порушеннями слуху та патологічним подовженням коректованого QT інтервалу виключались із досліджень. Перед рішенням щодо призначення азитроміцину в якості додаткової терапії у дорослих пацієнтів з неконтрольованою або тяжкою БА необхідно перевірити мокроту на наявність атипичних мікобактерій та слід враховувати ризик збільшення протимікробної резистентності у хворого та на рівні популяції.
- **Додання анти-IgE** (омалізумабу) рекомендується для пацієнтів у віці ≥ 6 років, з помірною або тяжкою алергічною БА, яка не контролюється лікуванням згідно сходинки 4–5 (*рівень доказовості А*).
- **Додання анти-IL-5 препаратів** (підшкірно меполізумабу для хворих у віці ≥ 12 років; внутрішньовенно реслізумабу* для пацієнтів у віці ≥ 18 років), або **антагоністу IL-5 рецепторів** (підшкірно бенралізумабу для пацієнтів у віці ≥ 12 років) для хворих із тяжкою еозинофільною астмою, яка не контролюється лікуванням згідно

сходинок 4–5 (*рівень доказовості А*).

- **Додання антагоністу ІІ-4 рецепторів** (підшкірно до душілумаб) для хворих у віці ≥ 12 років із тяжкою астмою Т2 типу, або потребує базисної терапії ОКС (*рівень доказовості А*).
- **Застосування лікування під контролем мокротиння:** у пацієнтів із стійкими симптомами та/або загостреннями, незважаючи на застосування високих доз ІКС або ІКС/ТДБА, корегувати лікування можливо за допомогою визначення еозинофілії ($> 3\%$ еозинофілів) в мокроті. У хворих з тяжкою астмою ця стратегія призводить до зниження загострень та/або можливості застосування більш низьких доз ІКС (*рівень доказовості А*).
- Додання бронхіальної термопластики*: може розглядатись у окремих дорослих пацієнтів з тяжкою БА (*рівень доказовості В*). Доказовість обмежена та дані були отримані на відібраних пацієнтах. Віддалені результати невідомі.
* в Україні цей метод не застосовується.
- **Додавання низьких доз оральних кортикостероїдів** ($\leq 7,5$ мг/день еквівалент по преднізолону): може бути ефективним у окремих з тяжкою астмою (*рівень доказовості D*), але часто асоціюється з істотними побічними ефектами (*рівень доказовості В*). Ця тактика повинна розглядатись у дорослих пацієнтів з поганим контролем симптомів та/або частими загостреннями, не зважаючи на добру техніку інгаляції та прихильність терапії згідно сходинок 4 та після виключення інших сприяючих факторів. З пацієнтами потрібно оговорювати потенціальні побічні ефекти (*рівень доказовості D*). Вони повинні досліджуватись та моніторуватись щодо розвитку стероїд-індуктованого остеопорозу; якщо тривалість лікування планується ≥ 3 місяців — необхідно надати поради щодо стилю життя та призначити терапію для попередження остеопорозу (де це доречно).

5.6. Оцінка відповіді та корекція терапії

5.6.1. Як часто астма має переоцінюватись?

Стан пацієнтів з астмою має регулярно переоцінюватися для моніторингу симптомів, факторів ризику розвитку загострень, а також для документального підтвердження відповіді на будь-які зміни в лікуванні. Для більшості контролюючих препаратів покращення розпочинається через декілька днів після початку лікування, але повна відповідь може бути очевидною через 3–4 місяці лікування. У тяжких хворих, або таких, що постійно недоотримують лікування, відповідь може бути більш відстрошеною.

Оцінювати контроль астми, прихильність до терапії, техніку інгаляції необхідно при кожному візиті. Частота візитів залежить від вихідного рівня контролю астми, відповіді на лікування, навичок самоспостереження. В ідеалі, пацієнти повинні оглядатись кожні 1–3 місяці після початку лікування і далі кожні 3–12 місяців. Після загострення візит до

клініки має бути запланований через тиждень (*рівень доказовості D*).

5.6.2. Крок вверх в лікуванні астми

Так як астма є варіабельним захворюванням, то пацієнт може потребувати періодичної корекції лікування.

- **Крок вверх (принаймні через 2–3 місяці):** у деяких пацієнтів відмічається не повна відповідь на початкове лікування. Крок на сходинку вище може бути рекомендований (Табл. 5.4), якщо підтверджено, що симптоми — внаслідок саме астми, техніка інгаляції та прихильність до терапії задовільні, фактори ризику, що можуть бути змінені (наприклад, куріння), змінені (Табл. 5.7). Будь який крок вверх має розглядатись як спроба, та відповідь має переоцінюватись через 2–3 місяці. Якщо відповіді немає, потрібно повернутись на попередній рівень та розглянути інші терапевтичні можливості або направити до спеціаліста.
- **Короткостроковий крок вверх (на 1–2 тижні):** короткострокове (на 1–2 тижні) збільшення контролюючої дози ІКС можна рекомендувати, наприклад, при вірусних інфекціях або сезонному впливі алергену. Пацієнт сам може збільшити дозу відповідно до його письмового плану дій при астмі (Табл. 8.2), або це може зробити лікар.
- **Регулювання день в день:** пацієнти, яким призначено комбіновану терапію будесонід/формотерол або беклометазон/формотерол в якості підтримуючої терапії та при потребі, можуть регулювати кількість необхідних доз ІКС/формотеролу день у день залежно від симптомів, продовжуючи їх плановий прийом.

5.6.3. Крок вниз — якщо астма добре контролюється

Якщо досягнуто хороший контроль, який підтримується протягом 3 місяців, функція легень досягнула плато, лікування часто може бути знижено без втрати контролю.

Мета зниження терапії:

- Пошук мінімально ефективного лікування, достатнього для підтримання доброго контролю симптомів і загострень та для мінімізації вартості лікування і потенційних побічних реакцій.
- Заохочувати пацієнта продовжувати прийом регулярної контролюючої терапії. Пацієнти часто експериментують з інтермітуючим прийомом ліків через їх стурбованість щодо побічних дій або вартості щоденного застосування контролюючих препаратів. Потрібно інформувати пацієнтів, що якщо приймати контролюючі препарати щоденно, то можна зменшити їх дози.

5.6.4. Загальні принципи зниження терапії астми

Підхід щодо зниження терапії буде відрізнятися у пацієнтів в залежності від їх поточного лікування, факторів ризику та уподобань. Є лише декілька експериментальних даних щодо оптимального часу, послідовності та величини дози зменшення терапії БА. Якщо зменшення терапії відбувається занадто

швидко та набагато, може збільшитися ризик загострень (навіть, якщо симптоми залишаються контрольованими (*рівень доказовості В*). Повна відмова від ІКС асоціюється із значним ризиком загострень (*рівень доказовості А*). Предиктори втрати контролю при зменшенні дози: гіперреактивність бронхів та еозинофілія мокроти, але ці дослідження ще не широко доступні на первинній ланці.

Будь-яка спроба зменшити терапію має розглядатись як терапевтичне випробування, де відповідь оцінюється як за контролем симптомів, так і за частотою загострень. Перед спробою зменшити терапію на сходинку вниз, пацієнту потрібно надати письмовий план дій при астмі та інструкцію, як та коли змінювати його терапію при погіршенні симптомів.

Стратегія кроку на сходинку вниз стисло представлена в таблиці 5.6, дані засновані на існуючій доказовій базі, але потрібні ще дослідження.

- Розглянути зменшення терапії, коли симптоми астми добре контролюються і функція легень стабільна на протязі ≥ 3 місяців (*рівень доказовості D*). Якщо у пацієнта є фактори ризику розвитку загострень (Табл. 3.4), наприклад, анамнез загострень за попередній рік, або стій-

ка бронхообструкція, зниження терапії можливе лише при тісному спостереженні.

- Вибрати потрібний час (відсутня респіраторна інфекція, пацієнтка не в подорожі, не вагітна).
- Підходити до кожного кроку як до терапевтичного дослідження. Залучати пацієнтів в процес; задокументувати поточний стан щодо астми (контроль симптомів, функцію легень та фактори ризику (Табл. 3.4)); надати чіткі інструкції; забезпечити письмовим планом дій щодо астми та упевнитись, що пацієнт має достатньо препаратів для повернення на попереднє дозування, якщо в цьому буде потреба; моніторувати симптоми і ПШВ, і запланувати наступне відвідування (*рівень доказовості D*).
- Зниження дози ІКС на 25–50 % кожні 3 місяці можливе та безпечне для більшості пацієнтів (*рівень доказовості А*).

5.6.5. Вплив на інші фактори ризику, що можуть змінюватись

У деяких пацієнтів загострення продовжують виникати навіть при застосуванні максимальних доз препаратів. Наявність навіть одного загострення підвищує ризик розвитку наступного в найближчі

Таблиця 5.6. Варіанти зменшення терапевтичного навантаження при доброму контролі БА

Поточна сходинка	Поточні медикаменти і дози	Варіанти вибору знижуючої терапії	Рівень доказовості
Сходинка 5	Високі дози ІКС/ТДБА+ОКС Високі дози ІКС/ТДБА+інша додаткова терапія	Продовжити високі дози ІКС/ТДБА+знизити дозу ОКС	D
		Використати підхід дослідження мокротиння для зниження дози ОКС	B
		Приймати ОКС через день	D
		Замінити дози ОКС високими дозами ІКС Звернутися за порадою експерта	D D
Сходинка 4	Підтримуюча терапія: середні — високі дози ІКС/ТДБА Середні дози ІКС/формотерол як підтримуюча терапія, так і за потребою* Високі дози ІКС + другий контролюючий препарат	Продовжувати прийом комбінації ІКС/ТДБА, зменшивши дозу ІКС на 50 %	B
		Припинення ТДБА може призвести до погіршення	A
		Зменшити підтримуючу дозу ІКС/формотерол* до низької дози, і продовжувати прийом ІКС/формотерол в низькій дозі при потребі	D
		Знизити дозу ІКС на 50 % та продовжувати прийом другого контролюючого препарату	B
Сходинка 3	Підтримуюча терапія: низькі дози ІКС/ТДБА Низькі дози ІКС/формотерол як підтримуюча терапія, так і за потребою Середні або високі дози ІКС	Перейти на прийом ІКС/ТДБА 1 раз на добу	D
		Припинення ТДБА може призвести до погіршення	A
		Зменшити підтримуючу дозу ІКС/формотерол* до прийому один раз на добу і продовжувати прийом низьких доз ІКС/Формотерол* за потребою	C
		Знизити дозу ІКС на 50 %	B
Сходинка 2	Низькі дози ІКС, або модифікатори лейкотрієнів	Перейти на дозування 1 раз на день (будесонід, циклесонід, мометазон)	A
		Додання монтелукасту може дозволити зменшити дозу ІКС	B
		Застосування комбінації низьких доз ІКС/формотерол за потребою. Повне припинення ІКС збільшує ризик розвитку загострень	A
* ІКС/формотерол в якості підтримуючої (контролюючої) терапії та при потребі можуть бути призначеними у вигляді низьких доз ІКС/формотерол			

12 місяців. Відзначається підвищений інтерес дослідників щодо виявлення пацієнтів з групи ризику (табл. 3.4В) і у відношенні нових стратегій для подальшого зниження ризику загострень. Не всі фактори ризику потребують або відповідають на підвищення сходинок контролюючої терапії.

У клінічній практиці ризик загострення можна зменшити як шляхом оптимізації медикаментозної терапії БА, так і шляхом ідентифікації факторів ризику, що можуть змінюватись, і впливу на них (табл. 5.7).

Можливість виникнення місцевих та/або системних побічних ефектів препаратів можна мінімізувати за рахунок застосування правильної техніки інгаляції (Табл. 6.1), нагадування пацієнтам полоскати рот і випльовувати воду після використання ІКС, а також, після того як добрий контроль БА зберігався на протязі 3 місяців, підібрати мінімальну

ефективну дозу для кожного пацієнта (найбільш низька доза, яка дозволить підтримувати хороший контроль симптомів і мінімізувати виникнення загострень, табл. 5.6).

5.7 Інші види терапії

5.7.1 Імуноterapia алергенами

Алерген-специфічна імуноterapia може розглядатись при вираженій алергії (наприклад, при супутньому алергічному ринокон'юнктивіті). На сьогодні є два підходи: підшкірна (ПШІТ) та сублінгвальна (СЛІТ) імуноterapia. Більшість досліджень проводилось при легкій астмі, було кілька порівняльних досліджень імуноtherapiї та фармакоtherapiї, або в якості стандартизованих наслідків вибирались загострення.

ПШІТ передбачає ідентифікацію та застосування клінічно значимих алергенів та введення екстрактів в дозах, що прогресивно збільшуються з метою

Таблиця 5.7. Вплив на фактори ризику, що можна змінювати для зниження ризику загострень

Фактор ризику	Стратегія лікування	Рівень доказовості
Будь-який пацієнт з ≥ 1 фактором ризику розвитку загострення (включаючи поганий контроль симптомів)	Впевнитись, що хворому призначено контролюючу терапію з ІКС	A
	Впевнитись, що у хворого є письмовий план дій при БА	A
	Наглядати хворого частіше, ніж пацієнтів низького ризику	A
	Перевіряти техніку інгаляції та прихильність до терапії	A
	Виявляти фактори ризику, що модифікуються (Табл. 3.4)	D
≥ 1 важке загострення за минулий рік	Розглянути альтернативні варіанти контролюючої терапії, спрямованої на зниження ризику загострень, наприклад, режим лікування ІКС/ формотерол в якості підтримуючої терапії та терапії невідкладної допомоги	A
	Розглянути можливість підвищення інтенсивності терапії у випадку, якщо фактори ризику, що модифікуються, відсутні	A
	Виявити всі прововуючі фактори, що викликають загострення	C
Вплив тютюну	Рекомендувати пацієнтові / членам його сім'ї кинути курити; надати пацієнтові рекомендації і забезпечити його інформацією	A
	Розглянути можливість застосування ІКС в більш високих дозах, якщо БА контролюється погано	B
Низький $ОФВ_1$, особливо якщо $< 60\%$ від належного	Розглянути проведення пробної 3-місячної терапії із застосуванням ІКС у високих дозах та/або 2-тижневу терапію ОКС	B
	Виключити інші захворювання легень (наприклад, ХОЗЛ)	D
	Направити пацієнта до спеціаліста при відсутності ефекту	D
Ожиріння	Стратегії зниження ваги	B
	Відокремити симптоми БА від симптомів, спричинених погіршенням фізичного стану, механічною рестрикцією та/або апное уві сні	D
Значні психологічні проблеми	Організувати обстеження пацієнта на предмет оцінки його психічного стану	D
	Допомогти пацієнтові відрізнити симптоми тривожності від нападів астми, надати інформацію, як справлятися з нападами паніки	D
Значні соціоекономічні проблеми	Запропонувати найбільш ефективний відносно вартості режим терапії ІКС	D
Підтверджена харчова алергія	Виключити відповідні продукти харчування; ін'єкційний адреналін	A
Вплив алергену при наявності сенсibiliзації	Розглянути прості стратегії уникнення впливу відомих алергенів;	C
	Розглянути підвищення інтенсивності контролюючої терапії	D
	Ефективність алерген-специфічної імуноtherapiї при БА обмежена	A
Еозинофілія мокрот	Збільшити дозу ІКС незалежно від рівня контролю симптомів	A

десенсибілізації та/або покращення переносимості. Лікарі в Європі віддають перевагу імунотерапії одним алергеном, тоді як в Північній Америці лікарі часто застосовують суміші алергенів. У пацієнтів з астмою та алергічною сенситизацією застосування ПШТ асоціюється із зменшенням рахунку симптомів та потреби в препаратах, покращенням алерген-специфічної та неспецифічної гіперреактивності дихальних шляхів.

Локальні реакції в місці введення можуть варіювати від мінімального пухиря, що з'являється негайно, до великого, болючого, який є проявом відтермінованої алергічної відповіді. Нечасті побічні явища включають анафілактичні реакції, які можуть бути життєзагрозливими, та тяжкі загострення астми. Смертельні випадки від ПШТ, хоча і рідкі, можуть трапитись у хворих БА незалежно від тяжкості захворювання.

Порада: потенціальна користь від ПШТ, в порівнянні з фармакологічним лікуванням та вилученням провокуючого агента, має оцінюватись з урахуванням ризиків розвитку небажаних проявів, незручності та вартості тривалого курсу лікування, включаючи мінімум 30-ти хвилинного періоду спостереження після кожної ін'єкції (рівень доказовості D).

Сублінгвальна імунотерапія: помірна користь визначалась в системному огляді у дорослих та дітей, але є сумніви щодо дизайну багатьох досліджень. Є декілька досліджень порівняння СЛТ з фармакологічною терапією БА. Недавнє дослідження СЛТ при алергії до кліщів домашнього пилу (КДП) у хворих БА з алергічним ринітом, обумовленим алергією на КДП, показали можливість незначного зменшення дози ІКС при СЛТ високими дозами. В іншому дослідженні у пацієнтів з субоптимально контрольованою БА та алергічним ринітом, обумовленими алергією на КДП, СЛТ додана до низьких-помірних доз ІКС збільшувала час до розвитку загострення при зменшенні дози ІКС.

Побічні ефекти СЛТ на інгаляційні алергени — симптоми з боку ротової порожнини та шлунково-кишкового тракту.

Поради:

- У сенситизованих до КДП хворих з алергічним ринітом, при постійних симптомах БА незважаючи на прийом низьких-помірних доз ІКС-вміщуючих препаратів, розглянути додавання СЛТ, але за умови, якщо $ОФV_1 > 70\%$ від належних (рівень доказовості B).
- Як і для будь-якої терапії, потенціальні переваги від СЛТ для кожного окремого пацієнта мають співвідноситись з ризиком небажаних проявів, вартістю лікування для пацієнта та системи охорони здоров'я.

5.7.2. Вакцинація

Грип в загальній популяції є причиною значної захворюваності та смертності, але його ризик може бути зменшений шляхом щорічної вакцинації. Грип провокує загострення астми і пацієнтам з помірно-тяжкою астмою радять щорічну вакцинацію проти

грипу (рівень доказовості D). Однак пацієнтів слід попередити, щоб вони не очікували, що вакцинація зменшить частоту або тяжкість загострень астми (рівень доказовості A). Немає доказів щодо збільшення загострень астми після вакцинації інактивованою тривалентною вакциною в порівнянні з плацебо.

У хворих на БА, особливо дітей та людей похилого віку, збільшений ризик пневмококових інфекцій, але доказів, щоб рекомендувати рутинну пневмококову вакцинацію при астмі, недостатньо (рівень доказовості D).

5.7.3. Бронхіальна термопластика

Бронхіальна термопластика — потенціальна терапевтична можливість на сходинці 5 для дорослих хворих на БА, коли захворювання не контролюється застосуванням оптимальних терапевтичних режимів (рівень доказовості B). Бронхіальна термопластика — це метод лікування дихальних шляхів, що проводиться у вигляді трьох окремих бронхоскопій із локальним застосуванням радіочастотного імпульсу. Лікування не виключає значного ефекту плацебо. У пацієнтів, які отримують високі дози ІКС/ТДБА, бронхіальна термопластика асоціювалась із збільшенням загострень астми протягом 3-х місячного курсу лікування з подальшим зменшенням загострень, але вона не впливала на легеневу функцію або симптоми астми в порівнянні з контролем. Розширений період подальшого спостереження показав стійке зменшення загострень відносно вихідного стану. Однак потрібне довготривале подальше спостереження великих когорт для порівняння ефективності та безпечності, включаючи ФЗД. Відбирати пацієнтів для такої процедури потрібно з обережністю. Кількість досліджень мала, до того ж із них виключались пацієнти з хронічними синуситами, частими респіраторними інфекціями або $ОФV_1 < 60\%$ від належних. Рекомендації ATS/ERS щодо тяжкої астми пропонують проводити бронхіальну термопластику у дорослих з тяжкою БА лише у вигляді клінічного дослідження під егідою систематичного реєстру, щоб накопичувати подальші дані щодо її ефективності та безпечності.

5.7.4. Вітамін D

Є декілька перехресних досліджень, які показали, що низькі дози вітаміну D в сироватці крові корелюють із погіршенням ФЗД, більш високою частотою загострень та зменшеною відповіддю на кортикостероїди. На сьогодні немає даних високої якості, що добавка вітаміну D покращує контроль астми або зменшує загострення. Потрібні подальші дослідження.

5.8 Нефармакологічне лікування

Крім фармакологічного лікування можуть розглядатись інші види терапії і стратегії, що дозволяють поліпшити контроль симптомів та/або зменшити ризики у майбутньому. Рекомендації та рівень доказової бази узагальнені в таблиці 5.8.

5.8.1. Компліментарна та альтернативна терапія

Роль акупунктури, гомеопатії, фітотерапії, аюведичної медицини, застосування іонізаторів, остео-

патії, хіропрактики, спелеотерапії у дорослих обмежена із-за недостатності досліджень щодо ефективності цих методів.

Дієтичні добавки (селен), дієта з низьким вмістом натрію також не спричиняють додаткового покращення.

Мета-аналіз застосування йоги показав, що йога чинить деякий позитивний вплив на контроль БА,

симптоми, якість життя, але не краще, ніж плацебо; вона не покращує функцію легень. Якість досліджень була дуже низькою, лише декілька з них були узгоджені з лікарями.

Системний огляд досліджень з дихальних практик та/або вправ на релаксацію при астмі та/або порушеннях дихання, в тому числі, методи Бутейко, Папворса показав, що вони можуть зменшувати

Таблиця 5.8. Нефармакологічні втручання — короткий огляд

Втручання	Рекомендації	Рівень доказовості
Уникання куріння та забруднюючих речовин	На кожному візиті настійливо переконувати пацієнтів, що курять, кинути курити. Надати доступ до програм, які допомагають кинути курити	A
	Радити батькам дітей з БА не курити та не дозволяти курити у приміщеннях чи машині, де знаходяться діти	A
	Наголошувати хворим уникати середовищ із забрудненим повітрям	B
	Оцінювати хворих на БА, які курять на наявність астма-ХОЗЛ перехресту	D
Фізична активність	Залучати хворих із БА до регулярної фізичної активності, оскільки це допомагає покращити загальне здоров'я	A
	Надати інформацію щодо профілактики бронхоспазму фізичного навантаження	A
	Регулярне фізичне навантаження покращує стан кардіореспіраторної системи, однак вплив на протікання БА не доведений, окрім як у молодих людей з БА при заняттях плаванням	B
	Є мало даних про переваги одних видів фізичного навантаження перед іншими	D
Уникання професійних шкідливостей	Запитувати у хворих на БА, що виникла у дорослому віці, про можливі професійні шкідливості	A
	Якнайраніше виявляти та уникати сенсibilізуючих речовин, розривати контакт з шкідливими речовинами	A
	Хворих з БА та професійною шкідливістю необхідно при можливості направити на консультацію до спеціаліста	A
Уникнення медикаментів, що можуть спровокувати погіршення БА	Завжди запитуйте про БА перед призначенням НПЗЗ та порадьте припинити прийом при погіршенні БА	A
	Завжди запитуйте хворих на БА про супутню терапію	D
	Аспірин та НПЗЗ не виключаються, окрім випадків реакції на ці медикаменти	A
	Пероральні або очні бета-адреноблокатори призначати тільки під ретельним наглядом	D
	Якщо кардіо-селективні бета-адреноблокатори призначаються при гострих коронарних подіях, БА не є абсолютним протипоказом, але необхідно зважувати користь-ризик	D
Уникнення впливу алергенів у приміщеннях	Уникнення алергенів не рекомендоване як загальна стратегія ведення БА	A
	Немає єдиної стратегії уникнення алергенів приміщень при БА	A
	Стратегії уникнення алергенів приміщень зазвичай дорогі та складні, немає валідизованих методів їх оцінки	D
Дихальні вправи	Можуть бути корисним доповненням до фармакотерапії	B
Здорова дієта	Притримання дієти, багаті на фрукти та овочі для покращення загального здоров'я	A
Зниження ваги	Включіть зниження ваги у план лікування БА при ожирінні	B
Уникнення забруднюючих речовин в приміщенні	Використовувати не забруднюючі прилади для обігріву та приготування їжі, добре вентилувати приміщення	B
Вакцинація	Пацієнти з БА, особливо діти та люди похилого віку мають високий ризик захворювання, викликаного пневмококом, але на даний час недостатньо даних для рутинної пневмококової вакцинації всіх хворих на БА	B
	Радьте хворим на помірну-важку астму щорічне щеплення від грипу	D
Бронхіальна термопластика	У деяких країнах можливим варіантом терапії для деяких груп дорослих пацієнтів з БА, які не піддаються контролю, незважаючи на застосування рекомендованих режимів терапії, є бронхіальна термопластика	B
	Бронхіальну термопластику слід застосовувати тільки у пацієнтів, що пройшли ретельний відбір, так як було проведено мало досліджень і в них не включалися пацієнти з хронічними захворюваннями придаткових пазух носа, частими інфекціями органів дихання чи при ОФВ ₁ < 60 % від належних значень	D

Продовження таблиці 5.8.

Контроль над емоційним стресом	Пропонувати хворим виявляти цілі та стратегії боротьби з емоціональним стресом, якщо він погіршує протікання БА	D
	Немає достатньо доказових даних про переваги різних методів боротьби зі стресом, але стратегії релаксації і дихальні вправи можуть бути корисними	B
	Влаштуйте оцінку психічного здоров'я для хворих з ознаками тривожності та депресії	D
Алерген-специфічна імунотерапія	Потенційні переваги алергенспецифічної імунотерапії (підшкірної або сублінгвальної) необхідно ретельно зважувати в порівнянні з ризиком розвитку побічних ефектів і складністю, а також вартістю проведення тривалого курсу терапії, з урахуванням того, що після кожної ін'єкції потрібен нагляд за пацієнтом тривалістю не менше півгодини	D
Уникання впливу зовнішніх алергенів	Вплив зовнішніх алергенів можна зменшити, закриваючи вікна і двері, залишаючись в приміщенні в період максимальної концентрації в повітрі алергенів і використовуючи кондиціонер	D
Уникання впливу зовнішніх забруднювачів повітря	У пацієнтів із добре контрольованою БА зазвичай відсутня необхідність в уникненні несприятливих умов зовнішнього середовища	D
	При несприятливих погодних умовах (дуже холодна погода, низька вологість або високий рівень забруднення повітря), а також під час вірусних інфекцій з метою запобігання впливу середовища з великою кількістю несприятливих агентів рекомендується уникати фізичної активності на вулиці і залишатися в приміщенні, в середовищі з контрольованим кліматом	D
Уникання певних харчових продуктів і добавок	Не слід рекомендувати виключення якого-небудь харчового продукту, якщо конкретно не доведено наявність алергії і чутливості до харчової добавки (зазвичай за допомогою ретельно контрольованого перорального провокаційного тесту)	D
	При підтвердженій харчовій алергії виключення продукту, що викликає алергію, може сприяти зниженню частоти загострень БА	D
	У випадку, якщо наявність чутливості до харчових добавок підтверджено, їх повне уникнення необхідно не завжди, а чутливість часто знижується при поліпшенні контролю БА	D

симптоми, покращують якість життя та/або фізіологічні показники, але не покращують фізіологічних наслідків.

5.9. Показання для направлення на консультацію до спеціаліста

Хоча в більшості випадків ведення пацієнтів з БА може здійснюватися лікарем загальної практики, в деяких клінічних ситуаціях необхідно направляти

пацієнтів на консультацію до спеціаліста з приводу діагностики та/або лікування (Табл. 5.9). Даний перелік заснований на консенсусі експертів, і показання для направлення пацієнта на консультацію можуть варіювати, оскільки у веденні більшості пацієнтів з БА існують значні відмінності в залежності від системи охорони здоров'я в тій чи іншій країні: в одних країнах воно здійснюється лікарями загальної практики, а в інших — спеціалістами.

АДАПТИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО, ОСНОВАННОЕ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА (Часть 3)

Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, Д. Н. Бойко, В. К. Гаврисюк, Е. О. Крахмалова, Л. Ф. Матюха, Ю. М. Мостовой, Т. А. Перцева, М. А. Полянская, Е. М. Рекалова, Н. Н. Островский, С. В. Зайков, Л. И. Конопкина, Т. В. Константинович

*ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина
Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, Киев, Украина
Ассоциация пульмонологов Украины*

Резюме. Клиническое руководство является результатом согласованного решения экспертов, принятого на основании тщательного анализа данных литературы, а также рекомендаций зарубежного руководства GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2019. В документе представлено обновленное определение бронхиальной астмы (БА), даны новые подходы к классификации и диагностике заболевания, предложены современные схемы лечения, основанные на результатах многоцентровых международных клинических исследований, что обосновывает высокую доказательность такой терапевтической тактики. Изложены новые принципы

распределения больных на фенотипы, которые следует учитывать при выборе схем лечения, представлены алгоритмы инициальной и поддерживающей терапии, новые подходы к лечению обострений заболевания. В предыдущих публикациях руководства (Астма и Аллергия, 2020, № 2, № 3) были представлены обновленное определение и патогенетические механизмы БА, изложены новые подходы к классификации и диагностике заболевания, даны определение и оценка контроля БА. Рассмотрены принципы оценки тяжести БА, различия между тяжелой и неконтролируемой БА. Приведены стандарты лечения больных БА для контроля симптомов и минимизации риска ее обострений. Рассмотрены основные принципы ведения БА и альтернативные стратегии коррекции лечения. В третьей части руководства представлены ступенчатый подход к коррекции терапии, иммунотерапия аллергенами, вакцинация, показания для направления пациентов на консультацию к специалисту. Руководство адресовано врачам всех звеньев оказания медицинской помощи – семейным врачам, терапевтам, пульмонологам, аллергологам, кардиологам, реабилитологам.

Ключевые слова: бронхиальная астма, патогенез, классификация, диагностика, терапия.

Ю. И. Фещенко
академик НАМН Украины, профессор,
директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии
и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
ул. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03038
e-mail: admin@ifp.kiev.ua
«Астма и аллергия», 2021, №2, С. 5–20.

ADAPTED EVIDENCE-BASED CLINICAL GUIDELINES: BRONCHIAL ASTHMA (Part 3)

**Yu. I. Feshchenko, L. O. Iashyna, D. M. Boiko, V. K. Gavrysiuk, O. O. Krakhmalova,
L. F. Matiukha, Yu. M. Mostovoy, T. O. Pertseva, M. O. Polianska, O. M. Rekalova,
M. M. Ostrovsky, S. V. Zaikov, L. I. Konopkina, T. V. Konstantinovich**
SO "National Institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskii NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine
Association of Pulmonologists of Ukraine

Abstract. C. Clinical guideline is the result of an agreed decision of experts, adopted on the basis of a thorough analysis of literature data, as well as recommendations of foreign guideline GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2019. The document provides an updated definition of bronchial asthma (BA), gives new approaches to the classification and diagnosis of the disease, proposes modern treatment regimens based on the results of multicenter international clinical trials, which justifies the high evidence for such therapeutic tactics. New principles for the distribution of patients to phenotypes, which should be taken into account when choosing treatment regimens, are presented, algorithms for initial and maintenance therapy, and new approaches to the treatment of exacerbations of the disease are presented. In previous publications of the manual (Asthma and Allergy, 2020, № 2, № 3), an updated definition and pathogenetic mechanisms of BA were presented, new approaches to the classification and diagnosis of the disease were outlined, and the definition and assessment of asthma control were given. The principles of assessing the severity of asthma, as well as the difference between severe and uncontrolled asthma are considered. Standards for the treatment of asthma patients according symptoms control and minimize risk are presented. The basic principles of asthma management and alternative correction strategies of treatment are considered. The third part of the manual presents a stepwise approach to the correction of therapy, immunotherapy with allergens, vaccination, indications for referral to a specialist consultation. The guideline is addressed to doctors at all levels of medical care – family doctors, general practitioners, pulmonologists, allergists, cardiologists, rehabilitologists.

Key words: bronchial asthma, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy.

Yu. I. Feshchenko,
Academician of NAMS of Ukraine, professor
Director of SO "National Institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskii NAMS of Ukraine"
M. Amosova str., 10, Kyiv, Ukraine, 03038
e-mail: admin@ifp.kiev.ua
Asthma and Allergy, 2021, 2, P. 5–20.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: Бронхіальна астма (Частина 1) / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, Д. М. Бойко, В. К. Гаврисюк, О. О. Крахмалова, Л. Ф. Матюха, Ю. М. Мостовий, Т. О. Перцева, М. О. Полянська, О. М. Рекалова, М. М. Островський, С. В. Зайков, Л. І. Конопкіна, Т. В. Константинович // Астма та Алергія. 2020. № 2. С. 5–26. DOI:10.31655/2307-3373-2020-2-5-26.
2. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: Бронхіальна астма (Частина 2) / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, Д. М. Бойко, В. К. Гаврисюк, О. О. Крахмалова, Л. Ф. Матюха, Ю. М. Мостовий, Т. О. Перцева, М. О. Полянська, О. М. Рекалова, М. М. Островський, С. В. Зайков, Л. І. Конопкіна, Т. В. Константинович // Астма та Алергія. 2020. № 3. С. 5–22. DOI:10.31655/2307-3373-2020-2-5-22.
3. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: Бронхіальна астма / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, Д. М. Бойко, В. К. Гаврисюк, О. О. Крахмалова, Л. Ф. Матюха, Ю. М. Мостовий, Т. О. Перцева, М. О. Полянська, О. М. Рекалова, М. М. Островський, С. В. Зайков, Л. І. Конопкіна, Т. В. Константинович. Київ : Національна академія медичних наук України, 2020. 128 с.
4. Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2019. Електронний режим доступу <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.

REFERENCES

1. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh: Bronkhialna astma (Chastyna 1) / Yu. I. Feshchenko, L. O. Yashyna, D. M. Boiko, V. K. Havrysiuk, O. O. Krakhmalova, L. F. Matiukha, Yu. M. Mostovyi, T. O. Pertseva, M. O. Polianska, O. M. Rekalova, M. M. Ostrovskiy, S. V. Zaikov, L. I. Konopkina, T. V. Konstantynovych // Astma ta Alerhiia. 2020;2:5–26. DOI:10.31655/2307-3373-2020-2-5-26.
2. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh: Bronkhialna astma (Chastyna 2) / Yu. I. Feshchenko, L. O. Yashyna, D. M. Boiko, V. K. Havrysiuk, O. O. Krakhmalova, L. F. Matiukha, Yu. M. Mostovyi, T. O. Pertseva, M. O. Polianska, O. M. Rekalova, M. M. Ostrovskiy, S. V. Zaikov, L. I. Konopkina, T. V. Konstantynovych // Astma ta Alerhiia. 2020;3:5–22. DOI:10.31655/2307-3373-2020-2-5-22.
3. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh: Bronkhialna astma / Yu. I. Feshchenko, L. O. Yashyna, D. M. Boiko, V. K. Havrysiuk, O. O. Krakhmalova, L. F. Matiukha, Yu. M. Mostovyi, T. O. Pertseva, M. O. Polianska, O. M. Rekalova, M. M. Ostrovskiy, S. V. Zaikov, L. I. Konopkina, T. V. Konstantynovych. Kyiv : Natsionalna akademiia medychnykh nauk Ukrainy, 2020. 128 s.
4. Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Updated 2019. Elektronnyi rezhym dostupu <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.

Надійшла до редакції: 30.03.2021 р.

Прийнято до друку: 16.04.2021 р.

Ю. І. Фещенко

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0002-8933-8811>

Л. О. Яшина

ORCID iD:

<https://orcid.org/0000-0002-4264-1207>

Д. М. Бойко

ORCID iD:

<https://orcid.org/0000-0001-9296-6213>

В. К. Гаврисюк

ORCID iD:

<http://orcid.org/0000-0001-6942-4504>

Ю. М. Мостовий

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-7041-1230>

Т. О. Перцева

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0001-6998-4974>

М. О. Полянська

ORCID iD:

<https://orcid.org/0000-0003-0305-7988>

О. М. Рекалова

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0001-5803-2986>

С. В. Зайков

ORCID:

<https://orcid.org/0000-0002-9276-0490>

Л. І. Конопкіна

ORCID iD

orcid.org/0000-0002-2238-6501