

Контроль аллергического ринита: современные инструменты оценки

Тюфилин Д.С., Деев И.А., Кобякова О.С., Куликов Е.С., Табакаев Н.А.,
Винокурова Д.А., Кириллова Н.А.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Актуальность и цель. В настоящее время аллергический ринит (АР) является распространенным заболеванием, негативно влияющим на качество жизни пациентов и приводящем к развитию бронхиальной астмы, что определяет его высокое социально-экономическое бремя. Согласно общей концепции, одобренной Всемирной организацией здравоохранения, целью терапии АР, как и других аллергических состояний, является контроль над симптомами, что отражено в отечественных клинических рекомендациях. Тем не менее реализация данной цели на практике затруднительна из-за отсутствия международного стандартизированного валидизированного инструмента оценки контроля АР. В этой связи целью данного обзора является анализ результатов исследований, посвященных созданию таких инструментов, и проведение их сравнительного анализа.

Материалы и методы. Для проведения обзора использовались базы данных Web of Science, Scopus и Российского индекса научного цитирования, библиотека PubMed. В качестве маркеров поиска были использованы такие ключевые слова, как allergic rhinitis control, AR control, AR questionnaire, включены публикации с 1991 г. (первая работа в данном направлении) по настоящее время (2018 г.). Всего было проанализировано 96 публикаций.

Результаты. По результатам поиска все исследования были расположены в хронологическом порядке и описаны их основные результаты. Отдельно рассмотрены достоинства и недостатки опросников по качеству жизни пациентов с АР, использования инструментом из официальных клинических руководств, оценки контроля аллергического ринита при помощи визуальных аналоговых шкал, а также специализированных опросников по контролю АР.

Заключение. Проведенный обзор позволяет сделать выводы не только о качестве предлагаемых сегодня инструментов, но и предложить наиболее репрезентативные опросники для определения уровня контроля аллергического ринита для использования в клинической практике.

Ключевые слова: аллергические состояния, валидация, опросники по аллергическому риниту, оценка контроля, анкеты АР.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Тюфилин Д.С., Деев И.А., Кобякова О.С., Куликов Е.С., Табакаев Н.А., Винокурова Д.А., Кириллова Н.А. Контроль аллергического ринита: современные инструменты оценки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (2): 262–273. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-262-273>.

УДК 616.211-002-056.43-07

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-262-273>

Allergic rhinitis control: contemporary approaches to evaluation

Tyufilin D.S., Deev I.A., Kobayakova O.S., Kulikov E.S., Tabakaev N.A.,
Vinokurova D.A., Kirillova N.A.

*Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

Objectives. Allergic rhinitis (AR) is highly prevalent all around the world. It adversely affects the quality of life of patients and leads to the development of bronchial asthma, which determines its high socio-economic burden. International and Russian authorities establish control of the disease as a primary efficacy end point of allergic rhinitis treatment. Nevertheless, there is no international, standardized, validated tool to assess control of allergic rhinitis. In this regard, this review aims to analyze research on the development of such tools and to provide their comparative analysis.

Review methods. Using PubMed, Web of science and Russian Citation Index database, we searched from 1991 to 2019 with logical combinations of the following key words: “allergic rhinitis control”, “AR control”, “AR questionnaire”. A total of 96 publications were included in the study.

Results. All studies were arranged in chronological order and their main results were described. Questionnaires on the quality of life, tools offered by the clinical guidelines, visual analogue scales, and specialized questionnaires for measuring the control of allergic rhinitis were considered separately. The advantages and disadvantages of these instruments are described.

Conclusion. The evidence based on the quality of the tool to support the use of specialized questionnaires was shown. Many disease control scales have been validated, but have some practical disadvantages as primary efficacy criteria in clinical practice.

Key words: allergic rhinitis, validation, allergic rhinitis questionnaires.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

For citation: Tyufilin D.S., Deev I.A., Kobayakova O.S., Kulikov E.S., Tabakaev N.A., Vinokurova D.A., Kirillova N.A. Allergic rhinitis control: contemporary approaches to evaluation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (2): 262–273. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-262-273>.

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования демонстрируют рост распространенности аллергического ринита (АР) во всем мире, особенно в развитых странах: частота встречаемости данного заболевания варьирует от 10 до 30% у взрослых и достигает до 40% у детей [1, 2]. Доказанная связь АР с развитием бронхиальной астмы, существенное экономическое бремя в совокупности с тем фактом, что данное заболевание является причиной снижения качества жизни у большинства пациентов, обуславливают необходимость поиска адекватных подходов терапии указанной патологии [3, 4].

В положениях Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA, 2006 г.) была впервые изложена концепция достижения контроля в тактике терапии аллергических заболеваний, а разработка и стандартизация инструментов для его оценки позволили определять эффективность различных препаратов и режимов фармакотерапии астмы, выявляя наиболее успешные схемы [5, 6].

В настоящее время существует общая тенденция к использованию «контрольного» подхода к другим заболеваниям, включая АР, одобренная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ),

однако для данной патологии нет единого определения контроля, поскольку учитываемые параметры АР варьируются от одного инструмента оценки к другому. В клинических рекомендациях Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов 2018 г. и Союза педиатров России 2016 г. также указано, что целью лечения АР является достижение полного контроля симптомов заболевания, однако нет какого-либо указания на то, каким образом необходимо оценивать контроль [7, 8].

В настоящее время не существует унифицированного международного инструмента для определения уровня контроля данной патологии, что в свою очередь является барьером для оценки эффективности фармакотерапии и ее дальнейшего развития. В этой связи целью данного обзора является обобщение результатов исследований, посвященных поиску и созданию таких инструментов, и проведение их сравнительного анализа.

ОПРОСНИКИ НА ОСНОВАНИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Одним из часто используемых методов оценки контроля того или иного заболевания являются специализированные опросники по оценке качества жизни (КЖ) пациентов с конкретной

патологией (Health related quality of life). Первый из таких инструментов, направленных на изучение симптомов риноконъюнктивита, – RQLQ (Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire – Вопросник для оценки КЖ при риноконъюнктивите) – разработали Е.Ф. Juniper и G.H. Guyatt в 1991 г. Финальная версия опросника включает 28 вопросов, связанных с влиянием симптомов АР и аллергического риноконъюнктивита на повседневную жизнь пациента [9]. Этот опросник, не найдя широкого применения в клинической практике, в последующем стал примером для сравнения предиктивности других инструментов измерения контроля АР.

В течение следующих нескольких лет было предпринято еще несколько попыток создания опросника на основе оценки КЖ пациентов. Систематический обзор С.М. van Oene и соавт. включал 11 различных анкет по АР, при этом авторами также было проведено определение их качества (табл. 1) [10].

По результатам анализа С.М. van Oene и соавт., наилучшим качеством обладают уже упомянутый RQLQ, его сокращенная версия (miniRQLQ), RSOM-31 (Rhinosinusitis outcome measure – опросник исхода риносинусита) и RhinoQOL (опросник для оценки КЖ при риносинусите).

Таблица 1
Table 1

Результаты систематического обзора опросников, оценивающих КЖ пациентов с ринитом и риносинуситом (адаптация систематического обзора С.М. van Oene и соавт., 2007)

The results of a systematic review of questionnaires that evaluate the quality of life of patients with rhinitis and rhinosinusitis (an adaptation of a systematic review of C.M. van Oene et al., 2007)

Опросник Questionnaire	Год Year	Авторы Authors	Кол-во вопросов Number of questions	Итоговый балл качества* Total Quality Score *
RQLQ – Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (опросник для оценки КЖ при риноконъюнктивите) [9]	1991	Juniper E.F. и Guyatt G.H. Juniper E.F. and Guyatt G.H.	28	11
Rhinitis QOLQ – Rhinitis quality of life questionnaire (опросник для оценки КЖ при рините) [11]	1993	Juniper E.F. и соавт. Juniper E.F. et al.	24	7
RQLQ(S) – Standardized version of RQLQ (стандартизированная версия RQLQ) [12]	1999	Juniper E.F. и соавт. Juniper E.F. et al.	28	14
MiniRQLQ – Mini version of RQLQ (мини-версия RQLQ) [13]	2000	Juniper E.F. и соавт. Juniper E.F. et al.	14	15
ROQ – Rhinitis outcomes questionnaire (опросник исхода ринита) [14]	2001	Santini J. и соавт. Santini J. et al.	26	10
NRQLQ – Nocturnal RQLQ (версия RQLQ для ночных симптомов) [15]	2003	Juniper E.F. и соавт. Juniper E.F. et al.	16	11
RSOM-31 – Rhinosinusitis outcome measure (опросник исхода риносинусита) [16]	1995	Piccirillo J.F. и соавт. Piccirillo J.F. et al.	31	15
SNOT-16 Sinonasal outcome test (тест по исходу риносинусита) [17]	1999	Anderson E.R. и соавт. Anderson E.R. et al.	16	7
SNOT-20 [18]	2003	Piccirillo J.F. и соавт. Piccirillo J.F. et al.	20	13

Окончание табл. 1
End of table 1

Опросник Questionnaire	Год Year	Авторы Authors	Кол-во вопросов Number of questions	Итоговый балл качества* Total Quality Score *
RSDI – Rhinosinusitis disability index (индекс нетрудоспособности при риносинусите) [19]	1997	Benninger M.S. и Senior B.A. Benninger M.S. and Senior B.A.	30	7
RhinoQOL – rhinosinusitis quality of life questionnaire (опросник для оценки КЖ при риносинусите) [20–22]	2005	Atlas S.J. и соавт. Atlas S.J. et al.	17	14

* Складывается из оценки состава опросника, удобства использования, а также оценки валидности и психометрических показателей.

* It consists of an assessment of the composition of the questionnaire, its ease of use, as well as an assessment of validity and psychometric indicators.

Опросники по оценке КЖ пациентов с АР и сопутствующими патологиями, несомненно, позволяют получить представления о том или ином влиянии симптомов заболевания на повседневную жизнь пациента, однако их частота и тяжесть, а также прием препаратов симптоматической терапии не учитываются вовсе. При этом исключает-

ся возможность коррекции схемы терапии на основании данных, полученных при помощи таких опросников [10].

В табл. 2 указаны исследования по разработке инструментов оценки контроля аллергического ринита с точки зрения качества жизни, не вошедшие в обзор С.М. van Oene и соавт.

Таблица 2
Table 2

Исследования по разработке инструментов оценки качества жизни пациентов с аллергическим ринитом [23]
Studies on the development of tools for assessing the quality of life of patients with allergic rhinitis [23]

Опросник Questionnaire	Год Year	Авторы Authors	Кол-во вопросов Number of questions
RAPP (ринит и астма с позиции пациента) [24] rhinitis and asthma from the perspective of the patient	2012	Braido F. и соавт. Braido F. et al.	10
AAQQ (арабский опросник по качеству жизни при аллергическом рините) [25] Arabic quality of life questionnaire for allergic rhinitis	2009	AbuRuz S.M. и соавт. AbuRuz S.M. et al.	20
PADQLQ (опросник качества жизни для пациентов с аллергическими заболеваниями в педиатрии) [26] quality of life questionnaire for patients with allergic diseases in pediatrics	2003	Roberts G. и соавт. Roberts G. et al.	26
ESPRINT (испанский опросник по качеству жизни при аллергическом рините) [27] Spanish quality of life questionnaire for allergic rhinitis	2007	ESPRINT Study group and investigators	28
Ped-AR-QOL (опросник качества жизни для пациентов с аллергическими заболеваниями в педиатрии) [28] quality of life questionnaire for patients with allergic diseases in pediatric patient	2016	Mavroudi A. и соавт. Mavroudi A. et al.	20
PRQLQ (опросник качества жизни для пациентов с аллергическими заболеваниями в педиатрии) [29] quality of life questionnaire for patients with allergic diseases in pediatric patients	1998	Juniper E.F. и соавт. Juniper E.F. et al.	23

ПЕРВОЕ ПОКОЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РУКОВОДСТВ

Результаты оценки влияния АР на КЖ пациентов предопределили дальнейшее развитие подходов к терапии данного заболевания. В рамках

рабочей группы ВОЗ в 1999 г. был инициирован проект ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму), направленный на консолидированное решение проблемы АР. Основным действующим документом ARIA является одобренное ВОЗ

клиническое руководство, последний пересмотр которого опубликован в 2016 г. [30–32]. Данное руководство предлагает использовать классификацию АР, учитывающую влияние его симптомов на повседневную жизнь пациента (тяжесть заболевания), а также их частоту (тип заболевания). Инструмент ARIA предлагает вопросы с двумя вариантами ответа: «да» или «нет», например, «симптомы болезни мешают моему сну» или «симптомы болезни влияют на мою работоспособность». На основании ответов степень АР определяется как легкая или среднетяжелая, а тип классифицируется как интермиттирующий или персистирующий. Сочетания типа и тяжести в соответствии с ARIA детерминируют тактику лечения [32].

Таким образом, ARIA опирается не только на влияние симптомов на жизнь пациента, но и на их периодичность. Однако такой подход имеет ряд недостатков: не оценивается гетерогенность пациентов внутри двух групп (с легкой и среднетяжелой степенью АР), используемая схема терапии и дозировка препаратов, кроме того, пациенты из группы с легкой степенью АР зачастую вовсе не получают лечение [33, 34]. Указанные недостатки стали предпосылкой для инициирования ряда исследований по разработке новых опросников, учитывающих перечисленные ограничения и оценивающих непосредственно уровень контроля АР.

ИНСТРУМЕНТЫ ОЦЕНКИ КОНТРОЛЯ

Одним из первых таких инструментов стал CARAT (Control of allergic rhinitis and asthma test – Тест контроля аллергического ринита и астмы), разработанный L. Nogueira-Silva L. и соавт. (2009): после проведения литературного обзора авторы включили в анкету 17 вопросов о частоте симптомов, а также требующих ответа «да» или «нет». Стоит отметить, что CARAT позволяет оценить не только контроль АР, но и бронхиальной астмы за предыдущие 2–4 нед, а отдельные вопросы выявляют конкретные проблемы пациента (например, ночные симптомы) [35, 36].

В исследовании J.A. Fonseca и соавт. (2009) с участием 193 взрослых пациентов валидирована короткая версия опросника – CARAT10, включающая 10 вопросов (коэффициент Кронбаха при валидации составил 0,85; внутренняя согласованность – 0,7; AUC – 0,82) [37]. Дополнительным вариантом данного опросника является разработанный в 2014 г. CARATkids (Control of allergic rhinitis and asthma test for children – Тест контроля аллергического ринита и астмы у детей).

После проведения апробации опросника в исследовании L.M. Borrego и соавт. (2014) его финальная версия была переработана и представляла собой также 17 вопросов с дихотомическими («да» или «нет») вариантами ответов [38].

Оба опросника, CARAT10 и CARATkids, получили широкое распространение: они переведены на несколько языков и используются, в том числе, в эпидемиологических и клинических исследованиях [39–41]. Так, например, P.R. Pereira и C. Lopes (2013) проводили оценку контроля АР и астмы ($n = 200$), по результатам которой была выявлена высокая (83%) распространенность неконтролируемого АР [42]. В одном из последних исследований M.M. Jalali и соавт. (2019) использовали CARAT для определения эффективности использования пробиотиков в качестве дополнительного метода лечения у пациентов с персистирующим АР [43].

Опросник RCAT (Rhinitis control assessment test – Тест оценки контроля ринита), разработанный M. Shatz и соавт. в 2010 г., в отличие от CARAT, включал вопросы с применением шкалы Ликерта (выбор градации от 1 до 5). В результате исследования M. Shatz и соавт. с участием 410 пациентов с АР, из 26 вопросов было отобрано шесть наиболее предиктивных, т.е. демонстрирующих корреляцию финального балла с оценками врача ($p < 0,0001$, коэффициент Кронбаха = 0,70) [44, 45]. Данный инструмент был использован в ряде исследований, например, S.M. Novakova и соавт. (2018) использовали его при оценке эффективности подъязычной иммунотерапии в течение трех лет у пациентов с интермиттирующим АР [46].

Следующим шагом в оценке контроля АР стала разработка в 2011 г. ARCT (Allergic rhinitis control test – Тест оценки контроля АР). Созданием данного опросника занималась междисциплинарная команда под руководством P. Demoly и соавт., состоявшая из врачей аллергологов-иммунологов, врачей-пульмонологов, врачей-оториноларингологов и методистов [47]. Опросник напоминает АСТ (Asthma control test – Тест оценки контроля астмы) и состоит из пяти вопросов, два из которых напрямую заимствованы из АСТ. ARCT валидирован при участии 902 пациентов, которые заполняли опросник до лечения и после двух недель терапии [47]. Оценка при включении достоверно коррелировала ($p < 0,0001$) с общим клиническим статусом пациента и влиянием АР на повседневную жизнь. Значительное ($p < 0,0001$) увеличение показателя наблюдалось после двух недель лечения ($14,9 \pm 4,0$ при включении до $21,5 \pm 2,9$ после лечения) [47].

Сравнительная характеристика трех упомянутых опросников, основанная на литературном

обзоре P. Demoly и соавт. (2013), представлена в табл. 3 [48].

Таблица 3
Table 3

Сравнительная характеристика опросников по оценке контроля аллергического ринита (P. Demoly и соавт., 2013) Comparative characteristics of the questionnaires to assess the control of allergic rhinitis (P. Demoly et al., 2013)			
Показатель Indicator	CARAT	RCAT	ARCT
Способ заполнения Method of filling	Заполняется пациентом Is filled in by the patient	Заполняется пациентом Is filled in by the patient	Заполняется пациентом Is filled in by the patient
Исследуемое заболевание Studied disease	АР и бронхиальная астма AR and bronchial asthma	АР AR	АР AR
Период оценки Evaluation period	Предыдущие 2–4 нед Previous 2–4 weeks	Предыдущая неделя Previous week	Предыдущие 2 нед Previous 2 weeks
Количество вопросов Number of questions	17 вопросов при разработке опросника, 10 в финальной версии 17 questions in the development of the questionnaire, 10 in the final version	26 вопросов при разработке опросника, шесть в финальной версии 26 questions in the development of the questionnaire, 6 in the final version	Пять в финальной версии 5 in the final version
Тип ответов Type of questions	4-балльная шкала частоты симптомов и ответы по типу «да» / «нет» 4-point scale of symptom frequency and “yes” / “no” answers	5-балльная шкала Ликерта 5-point Likert scale	5-балльная шкала частоты симптомов 5-point symptom frequency scale
Валидация Validation	Валидация с участием 193 взрослых пациентов (CARAT10). Продолжительная валидация с участием 51 пациента. Ретестовая надежность = 0,82 Validation of 193 adult patients (CARAT10). Prolonged validation involving 51 patients. Retest reliability = 0.82	Психометрическая валидация с участием 410 пациентов. Коэффициент Кронбаха = 0.7 Psychometric validation involving 410 patients. Cronbach coefficient = 0.7	Валидация с участием 902 пациентов. Внутренняя согласованность = 0,77 Validation involving 902 patients. Internal consistency = 0.77

Обзор демонстрирует, что все три инструмента характеризуются высоким уровнем валидности и могут быть использованы в клинической практике.

НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РУКОВОДСТВА

Многочисленные исследования по разработке и валидации опросников привели к небольшим изменениям в пересмотре клинического руководства ARIA 2016 г. В частности, впервые было предложено использовать для оценки тяжести АР не дихотомичные ответы «да» или «нет», а визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) [32]. Было доказано, что оценка по ВАШ, равная 5 см и более, означает среднетяжелую степень АР, менее 5 см – легкую [49]. Также было установлено минимальное клинически значимое изменение по ВАШ, которое составляет 0,3 см [50]. Чувствительность ВАШ была продемонстрирована в нескольких рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях [51–54].

Одновременное использование ВАШ и опросника CARAT показано в исследовании O. Lourenço (2014) в Португалии: на основании результатов опроса ($n = 333$) была выявлена корреляция между оценками ВАШ и CARAT ($r = -0,481$) [55]. Одно из последних исследований уровня контроля АР в Италии, проведенное F. Gani и соавт. (2018), наряду с высокой распространенностью неконтролируемого АР (более 60% пациентов, $n = 250$), продемонстрировало отрицательную взаимосвязь между баллами ВАШ и сумой значений опросника CARAT [41].

Указанные исследования позволили существенно продвинуться в развитии инструментов оценки контроля АР.

СИСТЕМЫ ДИСТАНЦИОННОГО МОНИТОРИНГА И ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

Европейской комиссией в 2012 г. создано EIP on AHA (European innovation partnership on active and healthy ageing – Европейское инновационное

партнерство по активному и здоровому старению), деятельностью которого стала разработка Плана действий (Action plan), включающего мероприятия по консолидированной борьбе с хроническими респираторными заболеваниями, в том числе и с АР [56]. Одним из таких мероприятий является проект MASK (Mobile airways sentinel network), инициированный в 2015 г. и запущенный одновременно с утверждением пересмотренной версией ARIA (2016). Суть данного проекта заключается в осуществлении перехода от тяжести симптомов к контролю в качестве основы для принятия решения при терапии АР [57].

MASK основан на принципах интегративного здравоохранения и включает в себя использование визуальной аналоговой шкалы, которая заполняется пациентом ежедневно, начиная с двух недель до появления аллергена (периода цветения, например), что позволяет оценивать частоту и силу симптомов (тяжесть заболевания), а также опросника CARAT, с помощью

которого пациент может измерить контроль интермиттирующего аллергического ринита в период воздействия триггера и через 2 нед после его завершения. Оба инструмента интегрированы в мобильном приложении Allergy Diary (MACVIA ARIA), которое доступно для скачивания в 22 странах мира, в число которых Российская Федерация не входит [57, 58]. На основе данных, полученных с помощью приложения и включающих не только оценку уровня контроля и тяжести заболевания, но и частоты приема препаратов, коморбидности, индивидуальных характеристик, группа исследователей под руководством J. Bousquet планирует в ближайшее время создать эффективную систему поддержки принятия решений при терапии АР [59, 60], однако авторы отмечают, что это вопрос ни одного года и ни одного исследования.

Обобщенное на основании литературных данных описание поколений инструментов для оценки контроля АР представлено в табл. 4.

Таблица 4
Table 4

Обобщенные результаты проведенного обзора литературы			
Вид инструментов оценки течения АР Type of assessment tools for AR	Примеры Examples	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages
Опросники на основании качества жизни Questionnaires based on the quality of life	RQLQ, miniRQLQ, RSOM-31, RhinoQOL	Позволяют провести комплексную оценку состояния пациента и влияния заболевания на его повседневную жизнь Allow to conduct a comprehensive assessment of the patient's condition and the effect of the disease on their daily life	Отсутствие учета частоты симптомов и приема препаратов Lack of accounting for the frequency of symptoms and medications
Руководство ARIA (1999–2015 гг.) ARIA Guide (1999–2015 years)	Отдельные вопросы Separate questions	Позволяет классифицировать АР и выбрать схему терапии в зависимости от классификации Allows to classify AR and choose a treatment plan depending on the classification	Невозможно оценить эффективность лечения в динамике и провести обоснованную коррекцию схемы лечения It is impossible to evaluate the effectiveness of treatment in dynamics and to conduct a reasonable correction of the treatment plan
Опросники, направленные на оценку контроля Questionnaires to assess control	CARAT, RCAT, ARCT	Оценка непосредственного контроля симптомов в динамике, позволяющая корректировать терапию Evaluation of the direct control of symptoms over time allowing treatment adjustment	Мало проведенных рандомизированных клинических исследований. Нет рекомендации по коррекции терапии на основании данных о контроле Few randomized clinical trials. No recommendation for treatment correction based on control data
Комбинированные опросники Combined questionnaires	БАШ (ARIA 2016) и CARAT в проекте MASK (ARIA 2016) and CARAT in the MASK project	Оценка контроля симптомов в динамике Assessment of symptom control over time	Мало проведенных рандомизированных клинических исследований. Нет рекомендации по коррекции терапии на основании данных о контроле Few randomized clinical trials. No recommendation for treatment correction based on control data

Таким образом, на мировом уровне проблема оценки контроля аллергического ринита решена лишь частично. Барьером, который на сегодняшний день ограничивает разработку полноценных рекомендаций по ведению больных АР на основании контролируемости симптомов заболевания, является отсутствие достоверных данных, получаемых в рамках рандомизированных клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие стандартизированного инструмента оценки контроля аллергического ринита – необходимое условие решение вопроса контролируемости и подбора наиболее эффективной схемы лечения. Работы по разработке такого инструмента ведутся с 1991 г., и на сегодняшний день проведено около 20 крупных исследований, результатом каждого из которых стало появление нового опросника для измерения контроля АР. Разработанные опросники имеют ряд недостатков, к которым относятся оценки тяжести заболевания или качества жизни пациентов, а не контроля симптомов, а также отсутствие привязки к получаемой терапии и другим факторам, оказывающим влияние на уровень контроля.

В последние годы в связи с развитием проекта ARIA заметен прогресс в данном направлении: существенная доказательная база, включающая исследования валидности, свидетельствует о том, что опросник CARAT может стать международным инструментом оценки контроля: он переведен на 14 языков мира, а также адаптирован для детей 6–12 лет. Данный опросник недоступен в версии на русском языке, что, к сожалению, ограничивает его использование на территории Российской Федерации.

Вместе с тем использование CARAT в проекте MASK является прецедентом перехода от тяжести симптомов к контролю при принятии решений относительно терапии АР, т.е. примером достижения цели, указанной в официально утвержденных в Российской Федерации клинических рекомендациях по АР. Кроме того, участниками проекта MASK в ближайшем будущем на основе большого массива данных, полученных при измерении уровня контроля АР в сопоставлении с получаемой терапией и воздействием ряда факторов, планируется разработка комплексной системы поддержки принятия решения, что, несомненно, станет прорывом в достижении контроля АР. Тем не менее стоит отметить, что для обоснованного внедрения ре-

зультатов проекта потребуются проведение крупных рандомизированных клинических исследований.

Распространенная на сегодняшний день классификация АР, а также используемые подходы в выборе терапии указанной патологии в Российской Федерации, бесспорно, требуют пересмотра и переориентации на контроль над симптомами. И первым этапом этого непростого процесса должны стать адаптация валидированных инструментов оценки уровня контроля на основании международных исследований и их внедрение в практику через разработку рекомендаций на основании результатов рандомизированных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gupta R., Springston E.E., Warrier M.R., Smith B., Kumar R., Pongracic J., Holl J.L. The prevalence, severity and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011; 128 (1): e9–17. DOI: 10.1542/ped.2011-0204.
2. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F., Blaiss M.S. WAO white book on allergy: Update 2013. Executive summary. World Allergy Organization (WAO). 2013: 20.
3. Meltzer E.O. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 45–53. DOI: 10.1067/mai.2001.115566.
4. Bergeron C., Hamid Q. Relationship between asthma and rhinitis: epidemiologic, pathophysiologic, and therapeutic aspects. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2005; 1 (2): 81–87. DOI: 10.1186/1710-1492-1-2-81.
5. Global strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). [cited 2019 Mar 27]. URL: <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
6. Emad A. Koshak. Classification of asthma according to revised 2006 GINA: Evolution from severity to control. *Ann. Thorac. Med.* 2007 Apr.–June; 2 (2): 45–46. DOI: 10.4103/1817-1737.32228.
7. Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации Союза педиатров России и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. 2016 г. URL: https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ar.pdf. (дата обращения: 27.03.2019). [Allergic rhinitis in children. Clinical recommendations of the Union of Pediatricians of Russia and the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology. 2016. URL: https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ar.pdf. (Reference date: 27.03.2019) (in Russ.)].
8. Аллергический ринит. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. 2018 г. URL: <http://nrcii.ru/docs/2>.

- allergic_rhinitis.pdf. (дата обращения: 27.03.2019). [Allergic rhinitis. Clinical recommendations of the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology. 2018. URL: http://nrcii.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf. (Reference date: 27.03.2019) (in Russ.)].
9. Juniper E.F., Guyatt G.H. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin. Exp. Allergy*. 1991 Jan.; 21 (1): 77–83.
 10. van Oene C.M., van Reij E.J.F., Sprangers M.A.G., Fokkens W.J. Quality-assessment of disease-specific quality of life questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: a systematic review. *Allergy*. 2007; 62 (12): 1359–1371. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01482.x.
 11. Juniper E.F., Guyatt G.H., Andersson B., Ferrie P.J. Comparison of powder and aerosolized budesonide in perennial rhinitis: validation of rhinitis quality of life questionnaire. *Ann. Allergy*. 1993; 70 (3): 225–230.
 12. Juniper E.F., Thompson A.K., Ferrie P.J., Roberts J.N. Validation of the standardized version of the rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 364–369. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70380-5.
 13. Juniper E.F., Thompson A.K., Ferrie P.J., Roberts J.N. Development and validation of the mini rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire. *Clin. Exp. Allergy*. 2000; 30 (1): 132–140. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00668.x.
 14. Santilli J., Nathan R., Glassheim J., Rockwell W., Gold K. Validation of the rhinitis outcomes questionnaire (ROQ). *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86 (2): 222–225. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62695-6.
 15. Juniper E.F., Rohrbach T., Meltzer E.O. A questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (3): 484–490. DOI: 10.1067/mai.2003.137.
 16. Piccirillo J.F., Edwards D., Haiduk A., Yonan C., Thawley S.E. Psychometric and clinimetric validity of the 31-item rhinosinusitis outcome measure. *Am. J. Rhinol.* 1995; 9: 297–306. DOI: 10.2500/105065895781808711.
 17. Anderson E.R., Murphy M.P., Weymuller E.A. Jr. Clinimetric evaluation of the sinonasal outcome test-16. Student research award 1998. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 121 (6): 702–707. DOI: 10.1053/hn.1999.v121.a100114.
 18. Piccirillo J.F., Merritt M.G. Jr., Richards M.L. Psychometric and clinimetric validity of the 20-item sino-nasal outcome test (SNOT-20). *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002; 126: 41–47. DOI: 10.1067/mhn.2002.121022.
 19. Benninger M.S., Senior B.A. The development of the rhinosinusitis disability index. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997; 123 (11): 1175–1179. DOI: 10.1001/archotol.1997.01900110025004.
 20. Atlas S.J., Metson R.B., Singer D.E., Wu Y.A., Gliklich R.E. Validity of a new health-related quality of life instrument for patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2005; 115 (5): 846–854. DOI: 10.1097/01.MLG.0000157693.92975.02.
 21. Douglas S.A., Marshall A.H., Walshaw D., Robson A.K., Wilson J.A. The development of a general nasal patient inventory. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 2001; 26 (5): 425–429. DOI: 10.1046/j.1365-2273.2001.00497.x.
 22. Baiardini I., Pasquali M., Giardini A., Specchia C., Passalacqua G., Venturi S. Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy*. 2003; 58 (4): 289–294. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00079.x.
 23. Caldern M.A., Casale T.B., Demoly P. Validation of patient-reported outcomes for clinical trials in allergic rhinitis: a systematic review. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019 (in press). DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.015.
 24. Braido F., Baiardini I., Stagi E., Scichilone N., Rossi O., Lombardi C., Ridolo E., Gani F., Balestracci S., Girbino G., Senna G. E., Bordo A., Church M.K., Canonica G.W. Rhine asthma patient perspective: a short daily asthma and rhinitis QoL assessment. *Allergy*. 2012; 67 (11): 1443–1450. DOI: 10.1111/all.12014.
 25. AbuRuz S.M., Bulatova N.R., Tawalbeh M.I. Development and validation of the Arabic allergic rhinitis quality of life questionnaire. *Saudi Med. J.* 2009; 30 (12): 1577–1583.
 26. Roberts G., Hurley C., Lack G. Development of a quality-of-life assessment for the allergic child or teenager with multisystem allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (3): 491–497. DOI: 10.1067/mai.2003.138.
 27. Valero A., Alonso J., Antepara I., Baro E., Colas C., del Cuvillo A. ESPRINT study group and investigators. Development and validation of a new Spanish instrument to measure health-related quality of life in patients with allergic rhinitis: the ESPRINT questionnaire. *Value Health*. 2007; 10 (6): 466–477. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00202.x.
 28. Mavroudi A., Chrysochoou E.A., Boyle R.J., Papastergiopoulos A., Karantaglis N., Karagiannidou A. Validation study of the pediatric allergic rhinitis quality of life questionnaire. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2016; 34 (2): 159–165. DOI: 10.12932/AP0651.34.2.2016.
 29. Juniper E.F., Howland W.C., Roberts N.B., Thompson A.K., King D.R. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 163–170. DOI: 10.1016/S0091-6749(98)70380-X.
 30. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7–10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy*. 2002 Sept.; 57 (9): 841–855. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2002.23625.x.
 31. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Casale T.B. Allergic rhinitis and its

- impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (3): 466–476. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
32. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S., Chavannes N.H. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (4): 950–958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
 33. Bousquet P.J., Bousquet-Rouanet L., Co Minh H.B., Urbinelli R., Allaert F.A., Demoly P. ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma) classification of allergic rhinitis severity in clinical practice in France. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2007; 143 (3): 163–169. DOI: 10.1159/000099307.
 34. Valero A., Ferrer M., Sastre J., Navarro A.M., Monclús L., Martí-Guadaco E., Herdman M., Dávila I., Del Cuvillo A., Colás C., Bary E., Antépara I., Alonso J., Mullol J. A new criterion by which to discriminate between patients with moderate allergic rhinitis and patients with severe allergic rhinitis based on the allergic rhinitis and its impact on asthma severity items. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. 120 (2): 359–365. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.04.006.
 35. Nogueira-Silva L., Martins S.V., Cruz-Correia R., Azevedo L.F., Morais-Almeida M., Bugalho-Almeida A., Vaz M., Costa-Pereira A., Fonseca J.A. Control of allergic rhinitis and asthma test – a formal approach to the development of a measuring tool. *Respir. Res.* 2009; 10: 52. DOI: 10.1186/1465-9921-10-52.
 36. Fonseca J.A., Nogueira-Silva L., Morais-Almeida M., Sa-Sousa A., Azevedo L.F., Ferreira J., Branco-Ferreira M., Rodrigues-Alves R., Bugalho-Almeida A., Bousquet J. Control of allergic rhinitis and asthma test (CARAT) can be used to assess individual patients over time. *Clin. Transl. Allergy.* 2012; 2 (1): 16. DOI: 10.1186/2045-7022-2-16.
 37. Fonseca J.A., Nogueira-Silva L., Morais-Almeida M., Azevedo L., Sa-Sousa A., Branco-Ferreira M., Fernandes L., Bousquet J. Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. *Allergy.* 2010; 65 (8): 1042–1048. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02310.x.
 38. Borrego L.M., Fonseca J.A., Pereira A.M., Pinto V.R., Linhares D., Morais-Almeida M. Development process and cognitive testing of CARATkids – control of allergic rhinitis and asthma test for children. *BMC Pediatrics.* 2014; 14 (1): 34. DOI: 10.1186/1471-2431-14-34.
 39. Linhares D.V., da Fonseca J., Borrego L.M., Matos Á., Pereira A.M., Sá-Sousa A. Validation of control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATKids) – a prospective multicenter study. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2014; 25 (2): 173–179. DOI: 10.1111/pai.12218.
 40. Emons J.A.M., Flokstra B.M.J., de Jong C., van der Molen T., Brand H.K., Arends N., Gerth van Wijk R. Use of the control of allergic rhinitis and asthma test (CARATkids) in children and adolescents: Validation in Dutch. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2016; 28 (2): 185–190. DOI: 10.1111/pai.12678.
 41. Gani F., Lombardi C., Barrocu L., Landi M., Ridolo E., Bugiani M., Passalacqua G. The control of allergic rhinitis in real life: a multicenter cross-sectional Italian study. *Clinical and Molecular Allergy.* 2018; 16 (1): 4. DOI: 10.1186/s12948-018-0082-y.
 42. Ricardo Pereira P., Lopes C. A cross sectional assessment of allergic rhinitis and asthma control at an immunology outpatient hospital setting using CARAT10 questionnaire. *Revista Portuguesa de Pneumologia* [in Portuguese]. 2013; 19 (4): 163–167. DOI: 10.1016/j.rpneu.2013.01.004.
 43. Jalali M.M., Soleimani R., Alavi Foumani A., Ganjeh Khosravi H. Add-on probiotics in patients with persistent allergic rhinitis: A randomized crossover clinical trial. *Laryngoscope.* 2019 Feb. (in press). DOI: 10.1002/lary.27858.
 44. Nathan R.A., Dalal A.A., Stanford R.H., Meltzer E.O., Schatz M., Derebery J., Mintz M., Thompson M.A., Dibenedetti D.B. Qualitative development of the rhinitis control assessment test (RCAT), an instrument for evaluating rhinitis symptom control. *Patient.* 2010; 3 (2): 91–99. DOI: 10.2165/11318410-000000000-00000.
 45. Schatz M., Meltzer E.O., Nathan R., Derebery M.J., Mintz M., Stanford R.H., Dalal A.A., Silvey M.J., Kosinski M. Psychometric validation of the rhinitis control assessment test: a brief patient-completed instrument for evaluating rhinitis symptom control. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104 (2): 118–124. DOI: 10.1016/j.anai.2009.11.063.
 46. Novakova S.M., Novakova P.I., Yakovliev P.H., Staevska M.T., Mateva N.G., Dimcheva T.D., Peichev J.L. A three-year course of house dust mite sublingual immunotherapy appears effective in controlling the symptoms of allergic rhinitis. *American Journal of Rhinology & Allergy.* 2018; 32 (3): 147–152. DOI: 10.1177/1945892418764966.
 47. Demoly P., Jankowski R., Chassany O., Bessah Y., Allaert F.A. Validation of a self-questionnaire for assessing the control of allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy.* 2011; 41: 860–868. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03734.x.
 48. Demoly P., Calderon M.A., Casale T., Scadding G., Annesi-Maesano I., Braun J.-J., Serrano E. Assessment of disease control in allergic rhinitis. *Clinical and Translational Allergy.* 2013; 3 (1): 7. DOI: 10.1186/2045-7022-3-7.
 49. Bousquet P.J., Combescure C., Neukirch F., Klossek J.M., Mйchin H., Daures J.P. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy.* 2007; 62 (4): 367–372. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01276.x.

50. Bousquet P.J., Combesse C., Klossek J.M., Dauris J.P. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123 (6): 1349–1354. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.02.033.
51. Bousquet J., Lund V.J., Van Cauwenberge P., Bremond-Oury C., Mounedji N., Stevens M.T. et al. Implementation of guidelines for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *Allergy.* 2003; 58 (8): 733–741. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00076.x.
52. Bousquet J., Bodez T., Gehano P., Klossek J.M., Liard F., Neukirch F. Implementation of guidelines for allergic rhinitis in specialist practices. A randomized pragmatic controlled trial. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2009; 150 (1): 75–82. DOI: 10.1159/000210383.
53. Demoly P., Bousquet P.J., Mesbah K., Bousquet J., Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43 (8): 881–888. DOI: 10.1111/cea.12121.
54. Wang Y., Zhu R., Liu G., Li W., Chen H., Dauris J.P., Chiriac A.M., Demoly P. Prevalence of uncontrolled allergic rhinitis in Wuhan, China: a prospective cohort study. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2014; 28 (5): 397–403. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4079.
55. Lourenço O., Calado S., Sá-Sousa A., Fonseca J. Evaluation of allergic rhinitis and asthma control in a Portuguese community pharmacy setting. *Journal of Managed Care Pharmacy.* 2014; 20 (5): 513–522. DOI: 10.18553/jmcp.2014.20.5.513.
56. Bousquet J., Michel J., Standberg T., Crooks G., Iakovidis I., Gomez M. The European innovation partnership on active and healthy ageing: the European geriatric medicine introduces the EIP on AHA column. *Eur. Geriatr. Med.* 2014; 5 (6): 361–362. DOI: 10.1016/j.eurg-er.2014.09.010.
57. Bousquet J., Schunemann H.J., Fonseca J., Samolinski B., Bachert C., Canonica G.W., Casale T., Cruz A., Demoly P., Hellings P., Valiulis A., Wickman M., Zuberbier T., Bosnic-Anticevitch S., Bedbrook A., Bergmann K.C., Caimmi D., Dahl R., Fokkens W.J., Grisle I., Lodrup Carlsen K., Mullol J., Muraro A., Palkonen S., Papadopoulos N. MACVIA-ARIA sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy.* 2015; 70 (11): 1372–1392. DOI: 10.1111/all.12686.
58. Bousquet J., Schunemann H.J., Hellings P.W., Arnavielhe S., Bachert C., Bedbrook A., Bergmann K.C., Bosnic-Anticevitch S., Brozek J., Calderon M., Canonica G.W., Casale T.B., Chavannes N.H., Cox L., Chrystyn H., Cruz A.A., Dahl R., De Carlo G., Demoly P. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (2): 367–374; e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.025.
59. Bousquet J., Arnavielhe S., Bedbrook A., Bewick M., Laune D., Mathieu-Dupas E. et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. *Clin. Transl. Allergy.* 2018; 8 (1): 1–21. DOI: 10.1186/s13601-018-0227-6.
60. Bousquet J., Bedbrook A., Czarlewski W., Onorato G.L., Arnavielhe S., Laune D., Mathieu-Dupas E., Fonseca J., Costa E., Lourenço O., Morais-Almeida M., Todo-Bom A., Illario M., Menditto E., Canonica G.W., Cecchi L. Guidance to 2018 good practice: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma. *Clin. Transl. Allergy.* 2019; 9: 16. DOI: 10.1186/s13601-019-0252-0.

Сведения об авторах

Тюфилин Денис Сергеевич, аспирант, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-9174-6419.

Деев Иван Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4449-4810.

Кобякова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0098-1403.

Куликов Евгений Сергеевич, д-р мед. наук, доцент, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, Томск. ORCID iD 0000-0002-0088-9204.

Табакаев Николай Александрович, аспирант, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4090-3664.

Authors information

Tyufilin Denis S., Postgraduate Student, Department of Polyclinic Internal and General Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9174-6419.

Deev Ivan A., DM, Professor, Department of Pediatrics with a Course in Childhood Diseases of the Department of General Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4449-4810.

Kobyakova Olga S., DM, Professor, Head of the Department of General Medicine and Polyclinic Internal Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0098-1403.

Kulikov Evgeny S., DM, Associate Professor, Department of General Medicine and Polyclinic Internal Medicine, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-0088-9204.

Tabakaev Nikolay A., Postgraduate Student, Department of Phthisiology and Pulmonology, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4090-3664.

Винокурова Дарья Александровна, ассистент, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ, г. Томск. iD 0000-0002-8422-8349.

Кириллова Наталья Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9549-9614.

(✉) **Тюфилин Денис Сергеевич**, e-mail: dtufilein@gmail.com.

Vinokurova Darya A., Assistant, Department of Internal Medicine with a course of Clinical Pharmacology, SSMU, Tomsk. ORCID iD 0000-0002-8422-8349.

Kirillova Natalya A., PhD, Associate Professor, Department of General Medical and Polyclinic Internal Medicine, SSMU, Tomsk. ORCID iD 0000-0001-9549-9614.

(✉) **Tyufilin Denis S.**, e-mail: dtufilein@gmail.com.

Received 03.04.2019

Accepted 10.06.2019

Поступила в редакцию 03.04.2019

Подписана в печать 10.06.2019