



## Безопасность новых режимов профилактического лечения туберкулеза и приверженность к их соблюдению по данным Республики Казахстан

Ж. Т. ЖАНДАУЛЕТОВА<sup>1</sup>, Е. И. НИКИШОВА<sup>2</sup>, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ<sup>2,3</sup>, К. С. СЕРИКБАЕВА<sup>4</sup>, М. М. АДЕНОВ<sup>4</sup>, Ш. Ш. ИСМАИЛОВ<sup>5</sup>, Ж. А. САПИЕВА<sup>6</sup>, А. А. ТРУСОВ<sup>1</sup>, Г. А. МУСАБЕКОВА<sup>5</sup>, С. Ж. КАСЫМБЕКОВА<sup>7</sup>, А. С. РАКИШЕВА<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Общественный фонд «МАД Консалтинг», г. Алматы, Республика Казахстан

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, РФ

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова», г. Архангельск, РФ

<sup>4</sup>Национальный научный центр фтизиопульмонологии МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

<sup>5</sup>Группа реализации проекта Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией, г. Алматы, Республика Казахстан

<sup>6</sup>Центр фтизиопульмонологии, г. Алматы, Республика Казахстан

<sup>7</sup>Казахский научный центр дерматологии и инфекционных заболеваний МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

<sup>8</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка безопасности и приверженности к соблюдению новых режимов профилактического лечения лекарственно чувствительного и лекарственно устойчивого туберкулеза.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено в г. Алматы Республики Казахстан; новые режимы профилактического лечения туберкулеза получили 182 пациента из групп высокого риска развития активного туберкулеза: 71 – изониазид и рифампицин в течение 3 месяцев (3 HR), 55 – изониазид и рифапентин 1 месяц (1 HR), 56 – левофлоксацин 6 месяцев (6 Lfx).

**Результаты.** При приеме режимов 3 HR, 1 HR, 6 Lfx нежелательных явлений 3-4 степени тяжести не наблюдалось, нежелательные явления 1-2 степени токсичности встречались редко и были купированы. Пациентоориентированный подход организации превентивной химиотерапии позволил достигнуть высоких показателей завершения лечения: в группе, получавшей 3 HR, в 97,2% случаев, 1 HR – в 96,4% и 6 Lfx – в 82,2%.

**Ключевые слова:** профилактическое лечение туберкулеза, новые режимы

**Для цитирования:** Жандаулетова Ж. Т., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О., Серикбаева К. С., Аденов М. М., Исмаилов Ш. Ш., Сапиева Ж. А., Трусов А. А., Мусабекова Г. А., Касымбекова С. Ж., Ракишева А. С. Безопасность новых режимов профилактического лечения туберкулеза и приверженность к их соблюдению по данным Республики Казахстан // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 1. – С. 17-26. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-17-26>

## Safety of new tuberculosis treatment regimens and compliance with these regimens according to data from the Republic of Kazakhstan

Zh. T. ZHANDAULETOVA<sup>1</sup>, E. I. NIKISHOVA<sup>2</sup>, A. O. MARYANDYSHEV<sup>2,3</sup>, K. S. SERIKBAEVA<sup>4</sup>, M. M. ADENOV<sup>4</sup>, Sh. Sh. ISMAILOV<sup>5</sup>, Zh. A. SAPIEVA<sup>6</sup>, A. A. TRUSOV<sup>1</sup>, G. A. MUSABEKOVA<sup>5</sup>, S. Zh. KASYMBEKOVA<sup>7</sup>, A. S. RAKISHEVA<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Public Foundation MAD Consulting, Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>3</sup>Northern (Arctic) Federal University named after M. V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia

<sup>4</sup>National Research Center of Phthisiopulmonology, Ministry of Health of the Kazakhstan Republic, Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>5</sup>Project Implementation Group, Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>6</sup>Phthisiopulmonology Center, Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>7</sup>Kazakh Scientific Center of Dermatology and Infectious Diseases, Ministry of Health of the Kazakhstan Republic, Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>8</sup>Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

**The objective:** to assess the safety and compliance with new regimens for preventive treatment of drug susceptible and drug resistant tuberculosis.

**Subjects and Methods.** The study was carried out in Almaty, the Republic of Kazakhstan; 182 patients from the groups facing the high risk of developing active tuberculosis received preventive tuberculosis treatment with new regimens: 71 patients were treated with isoniazid and rifampicin for 3 months (3 HR), 55 - with isoniazid and rifapentine for 1 month (1 HR), 56 - with levofloxacin for 6 months (6 Lfx).

**Results.** During treatment with regimens 3 HR, 1 HP, 6 Lfx, no adverse events of severity degree 3-4 developed, while adverse events of severity degree 1-2 were rare and relieved. The patient-oriented approach to the organization of preventive chemotherapy made it possible to achieve high treatment completion rates: in the group receiving 3 HR, it was 97.2% of cases, in the group receiving 1 HP - 96.4%, and in the group receiving 6 Lfx - 82.2%.

**Key words:** preventive treatment of tuberculosis, new regimens

**For citations:** Zhandauletova Zh. T., Nikishova E. I., Maryandyshev A. O., Serikbaeva K. S., Adenov M. M., Ismailov Sh. Sh., Sapieva Zh. A., Trusov A. A., Musabekova G. A., Kasymbekova S. Zh., Rakisheva A. S. Safety of new tuberculosis treatment regimens and compliance with these regimens according to data from the Republic of Kazakhstan. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, Vol. 101, no. 1, pp. 17-26 (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-17-26>

Для корреспонденции:  
Никишова Елена Ильинична  
E-mail: e.i.nikishova@mail.ru

Correspondence:  
Elena I. Nikishova  
Email: e.i.nikishova@mail.ru

## Введение

В Республике Казахстан успешно реализуются мероприятия по уменьшению распространенности туберкулеза (ТБ), что демонстрирует устойчивые тенденции снижения заболеваемости и смертности от инфекции. Только за период с 2019 по 2021 г. заболеваемость уменьшилась с 45,6 на 100 тыс. населения до 35,9, заболеваемость детского населения – с 11,4 до 8,8, смертность – с 2,0 до 1,7. Инновационные методы химиотерапии позволили достигнуть излечения 81% пациентов с лекарственно резистентными формами заболевания в когорте 2018 г., несмотря на то, что туберкулез, вызванный микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), составляет 27% среди новых случаев и 64% среди рецидивов [8].

Для дальнейшего улучшения эпидемической ситуации в стране и ликвидации туберкулеза важным этапом является расширение масштабов профилактического лечения, которое при адекватном проведении в 60-90% позволяет предупредить развитие активных форм заболевания [7, 11, 15]. Результаты исследований, выполненных в странах с различным бременем туберкулеза, показали, что наибольшую пользу от профилактической терапии получают дети и взрослые, находившиеся в контакте с больными туберкулезом с бактериовыделением, ВИЧ-инфицированные лица и пациенты с другими иммунодефицитными состояниями [4, 6, 15]. В условиях распространения лекарственно устойчивых форм заболевания чрезвычайно актуальным является проведение эффективного и безопасного профилактического лечения лиц, находившихся в контакте с больными МЛУ-ТБ.

До настоящего времени в Казахстане профилактическая терапия проводилась только изониазидом, который ежедневно в течение 6 месяцев получали дети и подростки, контактировавшие с больными лекарственно чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ) или имевшие латентную туберкулезную инфекцию (ЛТИ) по результатам иммунологических проб и дообследования без установленного контакта с больным туберкулезом, а также взрослые ВИЧ-позитивные пациенты. Вместе с тем начиная

с 2015 г. руководства ВОЗ рекомендуют для профилактического лечения ЛЧ-ТБ альтернативные «короткие» схемы, включающие рифампицин/рифапентин, эффективность которых аналогична применению изониазида в течение 6-9 месяцев [1, 2, 3, 15], в 2020 г. впервые появилась рекомендация ВОЗ по профилактическому лечению МЛУ-ТБ левофлоксацином [15]. Тем не менее публикаций по безопасности, приверженности пациентов и эффективности новых режимов профилактической терапии ЛТИ недостаточно, особенно по применению фторхинолонов у детей [9].

Важный фактор, определяющий эффективность профилактического лечения как на индивидуальном, так и на популяционном уровне, – это приверженность к соблюдению режима и завершение полного курса. Частой причиной отказа или нерегулярного приема противотуберкулезных препаратов являются нежелательные реакции, при этом большинство из них можно предупредить, своевременно диагностировать, устранить или достигнуть их минимальных проявлений.

Проведение операционного исследования необходимо для принятия решения о широком применении в Республике Казахстан новых режимов профилактического лечения лекарственно чувствительного и устойчивого туберкулеза.

**Цели исследования:** оценка безопасности и приверженности к соблюдению новых режимов профилактического лечения у лиц из групп высокого риска развития туберкулеза.

## Материалы и методы

Проспективное когортное исследование выполнено с 1 ноября 2020 г. по 31 марта 2022 г. в г. Алматы – крупнейшем мегаполисе Казахстана, с численностью населения 2,0 млн человек. Заболеваемость туберкулезом в городе несколько ниже, чем в среднем по стране: в 2021 г. показатель составил 23,1 случая на 100 тыс. населения, в том числе среди детей от 0 до 17 лет – 3,3.

Критериями включения в исследование взрослых лиц были контакт с больными туберкулезом с бактериовыделением или ВИЧ-инфекция; критериями

включения подростков и детей – контакт с больными туберкулезом с бактериовыделением или впервые выявленная ЛТИ по результатам ежегодного скрининга (положительный результат кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным «Диаскинтест») без установленного индексного случая.

В соответствии с нормативными правовыми документами Республики Казахстан (приказ МЗ Республики Казахстан от 30 ноября 2020 года № ҚР ДСМ-214/2020, клинический протокол диагностики и лечения «Латентная туберкулезная инфекция», одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ Республики Казахстан 21 октября 2021 года, протокол № 149, руководство по менеджменту случаев туберкулеза с сохраненной чувствительностью и лекарственной устойчивостью в Республике Казахстан, Алматы, 2019 год) латентная туберкулезная инфекция – это состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены микобактерий туберкулеза при отсутствии клинических проявлений активной формы заболевания. Для диагностики ЛТИ применялись кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным «Диаскинтест» и/или анализ высвобождения интерферона-гамма QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-GIT).

Согласно вышеперечисленным нормативным правовым документам, инструментальные исследования для исключения туберкулезного поражения включают обзорную рентгенографию органов грудной клетки (одна/две проекции) и томографии органов грудной клетки через корни легких. Показаниями для МСКТ органов грудной клетки являются гиперергическая реакция на аллерген туберкулезный рекомбинантный («Диаскинтест»)/подозрение на туберкулез по данным обзорных рентгенограмм/томограмм.

По данным национального регистра, в период проведения исследования (01.11.2020 – 31.03.2022) в г. Алматы профилактическому лечению подлежали 2398 пациентов, из них у 374 впервые установлен контакт с больными ЛЧ-ТБ, у 486 – с больными МЛУ-ТБ. После ежегодного иммунологического скрининга у 637 детей диагностирована ЛТИ без установленного контакта с больным туберкулезом. В указанный временной интервал выявлен 901 случай ВИЧ-инфекции (рис. 1).

В исследование не были включены лица из групп риска, у которых установлен диагноз активного туберкулеза, а также те, кому назначена профилактическая терапия изониазидом в течение 6 месяцев, в том числе ВИЧ-позитивные дети и пациенты, отказавшиеся от профилактического лечения.

После клинического и лучевого обследования всех лиц, подлежащих профилактическому лечению, туберкулез был диагностирован у 35 человек: у 6 взрослых и 1 ребенка, контактировавших с больными ЛЧ-ТБ, у 6 взрослых, контактировавших с больными МЛУ-ТБ, у 3 детей с ЛТИ без установ-

ленного контакта и у 19 лиц с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией.

Профилактическая терапия туберкулеза изониазидом была назначена 299 детям и подросткам: 66 из них находились в контакте с больными ЛЧ-ТБ, у 233 диагностирована ЛТИ; также терапию изониазидом получали 420 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Значительная часть лиц из групп высокого риска – 61,0% (1462 из 2398) – отказалась от профилактической терапии.

Информированное добровольное согласие на участие в исследовании получено от каждого участника или его законного представителя. Лица, отвечающие критериям включения, были представлены на врачебную комиссию Центра фтизиопульмонологии г. Алматы (ЦФ) для назначения режима профилактической терапии.

В группах исследования новых режимов профилактического лечения ЛЧ-ТБ участники получали ежедневно изониазид и рифампицин в течение трех месяцев (режим 3 HR) или ежедневно изониазид и рифапентин в течение одного месяца (режим 1 HR); режим 1 HR назначался только взрослым в связи с тем, что в настоящее время рекомендован ВОЗ лицам старше 13 лет [15]. В группе профилактической терапии МЛУ-ТБ пациенты получали ежедневно левофлоксацин в течение шести месяцев (режим 6 Lfx).

Препараты изониазид, рифампицин и левофлоксацин для профилактического лечения были приобретены из средств местного бюджета. Рифапентин в Республике Казахстан не зарегистрирован, для проведения исследования был получен в рамках гранта Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией на проведение операционного исследования и разрешен для применения Министерством здравоохранения.

Дозирование (табл. 1) осуществлялось согласно правилам проведения мероприятий по профилактике туберкулеза, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Казахстан, и соответствовало рекомендациям ВОЗ от 2020 г. [15]

**Группы риска заболевания туберкулезом – 2398**  
контакт с больными ЛЧ-ТБ (n=374)  
контакт с больными МЛУ-ТБ (n=486)  
• ЛТИ без установленного индексного случая (n=637)  
• ВИЧ-инфекция (n=901)

**Не включены в исследование новых режимов профилактического лечения туберкулеза – 2216**  
диагностирован активный туберкулез (n=35)  
назначен режим 6 H (n=719)  
отказ (n=1462)

**Рис. 1.** Формирование когорты исследования новых режимов профилактического лечения

**Fig. 1.** Enrollment in the cohort to study new regimens of preventive treatment

**Таблица 1.** Дозирование противотуберкулезных препаратов для профилактического лечения туберкулеза  
*Table 1.* Dosing of anti-tuberculosis drugs for preventive tuberculosis treatment

Режим профилактического лечения	Дозы препаратов с учетом возраста и массы тела			
	3 HR	изониазид <10 лет: 7-15 мг/кг/день (в среднем 10 мг/кг/день) >10 лет: 5 мг/кг/день		рифампицин <10 лет: 10-20 мг/кг/день (в среднем 15 мг/кг/день) >10 лет: 10 мг/кг/день
1 HR	>13 лет изониазид 0,3/день		>13 лет рифапентин 0,6/день	
6 Lfx	<14 лет (в среднем 15-20 мг/кг/день)			
	9 кг	10-15 кг	16-23 кг	24-34 кг
	0,15/кг	0,2-0,3/кг	0,3-0,4/кг	0,5-0,75/кг
	>14 лет			
	<46 кг		>46 кг	
0,75 мг/кг		1,0 мг/кг		

До начала приема препаратов участковые педиатры, терапевты, врачи общей практики (ВОП) с фтизиатрами, координаторами Центра фтизиопульмонологии (ЦФ) совместно с участниками исследования определяли организацию профилактического лечения: посещение медицинской организации или видеонаблюдение, сроки получения препаратов, условия их хранения с учетом безопасности для других членов семьи, необходимость компенсации транспортных расходов.

Профилактическое лечение новыми режимами проводилось под ежедневным прямым или видео-контролем медицинских работников в домашних условиях, в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (ПМСП) и в ЦФ. Осмотр каждого пациента лечащим врачом осуществлялся не реже одного раза в неделю.

Клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг нежелательных явлений противотуберкулезных препаратов выполнялся участковыми педиатрами, терапевтами, ВОП, фтизиатрами в медицинских организациях и в ЦФ. Согласно протоколу исследования для выявления на субклинической стадии неблагоприятных побочных реакций изониазида, рифампицина, рифапентина, левофлоксацина до начала лечения, затем один раз в месяц до окончания курса лечения проводились лабораторные исследования, включающие общеклинические анализы крови и мочи, биохимические показатели функции печени (уровень АЛТ, АСТ, общего билирубина) и почек (уровень креатинина крови) и электрокардиография (ЭКГ) для контроля интервала QTc. Для оценки степени тяжести нежелательных явлений / неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезных препаратов использована шкала, разработанная Национальным институтом рака, США (версия 5.0 от 14 ноября 2016 г.).

Для определения результатов профилактического лечения применены дефиниции, соответствующие рекомендациям ВОЗ. Завершение курса регистрировалось, если участник принимал не менее

80% рекомендуемых доз в течение 120% запланированной продолжительности лечения или не менее 90% рекомендуемых доз в течение 133% запланированной продолжительности [15]. Прекращение профилактического лечения в связи с токсичностью препаратов регистрировалось в тех случаях, когда его невозможно (опасно) было продолжать в связи с нежелательными явлениями / неблагоприятными побочными реакциями или лекарственными взаимодействиями. Отказ от продолжения лечения регистрировался, если участник прерывал прием препаратов в течение четырех и более недель для режима 3 HR, 10 дней и более для режима 1 HR и восьми или более недель для режима 6 Lfx.

Были разработаны, заполнены на бумажном носителе и внесены в компьютерную программу EpiInfo индивидуальные карты каждого участника исследования, которые включали демографические, эпидемические, клинические данные, сведения об обследованиях, а также информацию об организации профилактической терапии, нежелательных явлениях, количестве принятых доз, результатах курсов профилактического лечения.

Внесение переменных исследования и статистический анализ данных выполнен с использованием компьютерной программы EpiInfo, версия 7.2.5.0.

Исследование получило разрешение локальной этической комиссии Национального научного центра фтизиопульмонологии № 59 от 30 сентября 2020 г.

## Результаты

Новые режимы профилактического лечения начали получать 182 человека с высоким риском развития активного туберкулеза, общие характеристики участников групп исследования представлены в табл. 2.

В группе, получившей профилактическое лечение режимом 3 HR, 49,3% составляли дети в возрасте до 14 лет, 7,0% – подростки и 43,7% – взрослые.

В контакте с больными туберкулезом находились 63,4% участников, из них дополнительные клинические факторы риска выявлены только у 4 взрослых: 2 получали ингибиторы фактора некроза опухоли альфа в связи с ревматоидным артритом, у 2 диагностирован сахарный диабет. У 43 контактных лиц из 45 получены положительные результаты иммунологических тестов на туберкулез, что квалифицировано как ЛТИ. Дети и подростки с ЛТИ составили 26 человек. Таким образом, в данной группе положительные иммунологические тесты на туберкулез были у 69 (97,2%) из 71 пациента (табл. 2).

Профилактическая терапия режимом 1 НР проведена взрослым лицам, из них в контакте с больными ЛЧ-ТБ находились 61,8%; 38,2% участников были ВИЧ-позитивными без установленного контакта с больным туберкулезом.

Лица, контактировавшие с больными МЛУ-ТБ, получили режим 6 Lfx, взрослые составили – 91,2%, подростки – 7,1%, дети – 1,7%.

Кожная проба с АТР или проба QuantiFERON-TB Gold In Tube были положительными у 97,2% лиц в группе, получавшей режим 3 HR, у 61,8% – 1 НР, у 98,2% – 6 Lfx. Отрицательные результаты кожной пробы или IGRA-теста были у 20/55 ВИЧ-позитивных, принимавших режим 1 НР (табл. 2).

#### Нежелательные реакции при новых режимах профилактического лечения

Нежелательные явления режима 3 HR зарегистрированы в 2,8% случаев – у двух детей (табл. 3). У одного 14-летнего ребенка через 17 дней приема препаратов появилась кожная папулезная сыпь на различных участках тела, сопровождающаяся зудом (нежелательное явление второй степени тяжести). После отмены изониазида и рифампицина и проведения десенсибилизирующей терапии состояние нормализовалось, однако при повторном введении рифампицина вышеуказанные симптомы появились вновь. Решением врачебной комиссии режим 3 HR был отменен и рекомендован режим 6 Н. У второго ребенка 13 лет, который получил 28 доз изониазида и рифампицина, было отмечено повышение АЛТ и АСТ менее чем в три раза от верхней границы нормы (первая степень токсичности), тем не менее профилактическая терапия была отменена после отказа отца ребенка от продолжения приема препаратов.

В ряде случаев лабораторный мониторинг нежелательных реакций проводился нерегулярно, в том числе в связи с отказом участников или их законных представителей посещать медицинские организации в связи с распространением новой коронавирусной инфекции. Так, до начала приема препаратов показатели АЛТ и АСТ не были исследованы у 4 участников, общего билирубина и креатинина – у 14. Через месяц после начала профилактического лечения уровень АСТ не определен

**Таблица 2. Демографические, эпидемические, клинические характеристики и организационные формы профилактического лечения групп, включенных в исследование**

**Table 2. Demographic, epidemic, clinical characteristics and organizational forms of preventive treatment in the groups included in the study**

Показатели	Число случаев абс. (%)		
	3 HR (n=71)	1 НР (n=55)	6 Lfx (n=56)
<b>Возрастные группы</b>			
дети (0-14 лет)	35 (49,3%)	-	1 (1,7%)
медиана возраста	10,1 (4-14)	-	7
подростки (15-17 лет)	5 (7,0%)	-	4 (7,1%)
медиана возраста	15,8 (15-17)	-	16,2 (15-17)
взрослые (старше 18 лет)	31 (43,7%)	55 (100%)	51 (91,2%)
медиана возраста	43,6 (19-55)	37,8 (18-64)	30,1 (18-66)
<b>Пол</b>			
мужской	30 (42,3%)	41 (74,5%)	37 (66,1%)
женский	41 (57,7%)	14 (25,5%)	19 (33,9%)
<b>Факторы риска заболевания туберкулезом</b>			
контакт с больными туберкулезом, МБТ (+)	45 (63,4%)	34 (61,8%)	56 (100%)
ЛТИ без установленного контакта	26 (36,6%)	-	-
ВИЧ-инфекция	-	21 (38,2%)	-
<b>Обследование до начала профилактического лечения</b>			
исключен активный туберкулез	71 (100%)	55 (100%)	56 (100%)
цифровая рентгенография ОГК1	63	55	54
цифровая рентгенография и КТ <sup>2</sup> ОГК	8	-	2
диагностирована ЛТИ	69 (97,2%)	34 (61,8%)	55 (98,2%)
АТР3(+), QFT4 (+)	7	16	16
АТР (+), QFT (-)	5	16	22
АТР (+), QFT не выполнен	56	-	16
АТР (-), QFT (+)	1	2	1
АТР (-), QFT (-)	-	15	1
АТР (-), QFT не выполнен	1	1	-
АТР не выполнен, QFT (-)	-	4	-
АТР и QFT не выполнены	1	1	-
<b>Организационная форма профилактического лечения</b>			
медицинская организация ПМСП	5 (7,0%)	16 (29,1%)	24 (42,8%)
видеонаблюдение в домашних условиях	55 (77,5%)	35 (63,6%)	29 (51,8%)
Центр фтизиопульмонологии	11 (15,5%)	4 (7,3%)	3 (5,4%)

Примечание: <sup>1</sup>ОГК – органы грудной клетки.

<sup>2</sup>КТ – компьютерная томография.

<sup>3</sup>АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный.

<sup>4</sup>QFT – QuantiFERON-TB Gold In Tube.

у 3 человек, АЛТ – у 2, общего билирубина – у 11, креатинина – у 17. Через два месяца не проведено исследование АСТ в 8 случаях, АЛТ – в 7, общего билирубина – в 14, креатинина крови – в 20. По окончании лечения не определен уровень трансаминаз у 7 участников, общего билирубина у 19, креатинина – у 20.

В группе лиц, которым профилактическая терапия проводилась режимом 1 HR, при обследовании по окончании лечения патологических изменений в анализах крови и мочи не было выявлено ни в одном случае. До начала приема препаратов лабораторный мониторинг нежелательных реакций не был выполнен у 1 участника, после завершения курса – у 3. У 2 ВИЧ-позитивных лиц, которые получали одновременно изониазид, рифапентин и антиретровирусные препараты (в обоих случаях – тенофовир, эмтрицитабин, эфавиренз) через 5 и 7 дней соответственно, противотуберкулезные препараты были отменены в связи с возникновением на различных участках тела покраснения и папулезной сыпи, сопровождающихся зудом (нежелательное явление второй степени тяжести).

**Таблица 3. Нежелательные реакции новых режимов профилактического лечения туберкулеза**

**Table 3. Undesirable reactions to new regimens of preventive treatment of tuberculosis**

Нежелательные реакции	Режимы профилактического лечения		
	3 HR (n=71)	1 HR (n=55)	6 Lfx (n=56)
<b>Всего</b>	2 (2,8%)	2 (3,6%)	5 (8,9%)
взрослые	-	2	4
подростки	-	не получали	1
дети	2	не получали	-
<b>кожные аллергические реакции</b>	1	2	1
взрослые	-	2	1
подростки	-	не получали	-
дети	1	не получали	-
<b>гепатотоксические реакции</b>	1	-	1
взрослые	-	-	1
подростки	-	не получали	-
дети	1	не получали	-
<b>артралгия</b>	-	-	1
взрослые	-	-	-
подростки	-	не получали	1
дети	-	не получали	-
<b>артрит</b>	-	-	-
взрослые	-	-	1
подростки	-	не получали	-
дети	-	не получали	-
<b>другие</b>	-	-	1
взрослые	-	-	1
подростки	-	не получали	-
дети	-	не получали	-
<b>НЯ/НПР явились причиной отмены режима профилактического лечения</b>	1 (1,4%)	2 (3,6%)	4 (7,1%)
взрослые	-	2	3
подростки	-	не получали	1
дети	1	не получали	-

В группе лиц, получавших режим 6 Lfx, нежелательные реакции имели место в случаях, у 5 (8,9%) пациентов. У 15-летнего подростка на фоне приема 34 доз препарата появились умеренные боли в коленных суставах, которые доставляли дискомфорт, но не ограничивали произвольные движения (нежелательное явление второй степени тяжести), в связи с чем решением врачебной комиссии профилактическое лечение было прекращено. Среди взрослых нежелательные реакции зарегистрированы в 4 случаях, у 3 из них левофлоксацин был отменен. У участницы 57 лет в связи с кожной аллергической реакцией в виде папулезной сыпи и зуда лечение прекращено через 8 дней (нежелательное явление второй степени тяжести). У пациентки 47 лет, принявшей 53 дозы, возникли боли и небольшая отечность обоих коленных суставов, которые сохранялись на фоне противовоспалительной терапии (нежелательное явление второй степени тяжести); после отмены левофлоксацина явления артрита были купированы. У пациента 51 года через две недели приема препарата было отмечено увеличение показателей АЛТ и АСТ менее чем в три раза от верхней границы нормы (первая степень тяжести), появилась тяжесть в правом подреберье, и от дальнейшего приема препарата он отказался. У пациентки 22 лет левофлоксацин был отменен (приняла 21 дозу) в связи с обострением язвенной болезни желудка. В данной группе также имели место случаи нерегулярного лабораторного обследования. До начала лечения общие клинические анализы крови и мочи, биохимические показатели функции печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин) и почек (креатинин) не выполнены у 4 участников. Через один месяц приема левофлоксацина лабораторный мониторинг не проведен в 2 случаях, через два, три и четыре месяца – в 6 случаях, через пять месяцев и в конце лечения – в 10. Более чем половине участников нерегулярно выполнялась ЭКГ: до начала приема препарата обследование не прошли 33 человека, через один месяц – 37, через два месяца – 38, через три – 31, через четыре – 30, через пять – 36, через шесть – 33. У участников, прошедших обследование, увеличения интервала QTc не отмечалось.

### Приверженность к соблюдению новых режимов профилактического лечения туберкулеза

Во всех группах были достигнуты высокие показатели завершения курса профилактического лечения: режим 3 HR завершили 97,2% участников, 1 HR – 96,4%, 6 Lfx – 82,2% (табл. 4).

Единичные случаи прекращения профилактического лечения в связи с нежелательными реакциями на препараты были зарегистрированы во всех группах: 1,4% – в группе, получавшей 3 HR, 3,6% – в 1 HR, 7,1% – в 6 Lfx.

В группе лиц, принимавших режим 1 НР, случаев отказа от лечения не зарегистрировано. Чаще всего отказ от продолжения профилактической терапии имел место в группе, получавшей режим 6 Lfx, – 10,7% [6]. Прервал профилактическое лечение туберкулеза один подросток, получивший 102 дозы; трое взрослых отказались от приема препарата после получения 107 доз; один взрослый – через 16 дней; еще в одном случае взрослый участник через 14 дней после выявления гепатотоксической реакции первой степени тяжести отказался от дальнейшего приема левофлоксацина.

### Заключение и обсуждение

Наше исследование показало, что новые «короткие» режимы профилактического лечения лекарственно чувствительного туберкулеза хорошо переносятся участниками различных возрастов и редко являются причиной отказа от продолжения лечения. Нежелательные реакции в группах, получавших режимы 3 HR и 1 НР, относились к первой и второй степени токсичности, их частота составила 2,5% и 3,7% соответственно, что реже ранее опубликованных данных. Например, метаанализ, представленный в 2014 г. и обновленный в 2017 г., показал, что нежелательные реакции регистрировались почти у 30% лиц, принимавших режим 3 HR, а у 2,2% служили причиной отмены препаратов [10, 12, 13]. В исследовании BRIEF TB/A5279 у 6% ВИЧ-инфицированных пациентов, которые принимали режим 1 НР, были диагностированы нежелательные явления, в 1% случаев в связи с токсичностью препаратов профилактическое лечение туберкулеза было прекращено [14]. Одной из возможных причин столь низкой частоты нежелательных реакций, диагностированных на субклинической стадии в нашем исследовании, явился нерегулярный лабораторный мониторинг из-за отказа участников или их законных представителей от визита в медицинские организации в условиях распространения COVID-19. Возникновение кожных аллергических реакций у ВИЧ-позитивных лиц, получавших профилактическое лечение 1 НР, возможно, связано с одновременным приемом противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов.

При профилактическом лечении режимом 6 Lfx нежелательные реакции регистрировались в 8,9% случаев, имели место у лиц разного возраста,

**Таблица 4. Результаты профилактического лечения туберкулеза новыми режимами**

*Table 4. Results of preventive tuberculosis treatment with new regimens*

Показатели	Число пациентов абс. (%)		
	3 HR (n=71)	1 НР (n=55)	6 Lfx (n=56)
<b>Завершили курс лечения</b>	69 (97,2%)	53 (96,4%)	46 (82,2%)
взрослые	31	53	43
подростки	5	не получали	2
дети	33	не получали	1
<b>Отмена лечения в связи с нежелательными реакциями на препараты</b>	1 (1,4%)	2 (3,6%)	4 (7,1%)
взрослые	-	2	3
подростки	-	не получали	1
дети	1	не получали	-
<b>Отказ от продолжения профилактического лечения</b>	1 (1,4%)	-	6 (10,7%)
взрослые	-	-	5
подростки	-	не получали	1
дети	1	не получали	-

та, а в 7,1% явились причиной отмены препарата. По публикациям частота нежелательных реакций на фторхинолоны (левофлоксацина, моксифлоксацина) варьируется от 10% у детей до 27% у взрослых; как правило, они относятся к 1-2 степени тяжести и редко приводят к прекращению лечения [5, 9].

Во всех группах была достигнута хорошая приверженность к соблюдению новых режимов и получены высокие показатели завершения профилактической терапии туберкулеза, что соответствует результатам других исследований [3, 5, 9, 14]. В группе 3 HR лечение прервали 1,4% участников, в группе 6 Lfx – 10,7%, в группе 1 НР таких случаев не было.

Основным ограничением выполненного исследования явилось нерегулярное и неполное лабораторное и инструментальное обследование в рамках мониторинга нежелательных явлений у некоторых участников и большое число лиц, отказавшихся от проведения профилактической терапии. Кроме того, профилактическое лечение МЛУ-ТБ получил только один ребенок, при этом именно дети младшего возраста являются наиболее уязвимой группой и нуждаются в назначении превентивной терапии из-за контакта с МЛУ-ТБ.

Авторы выражают благодарность специалистам Центра фтизиопульмонологии г. Алматы М. М. Тастайбековой, Д. Н. Ахметкалиевой, Э. Мухаметкаримкызы, С. Н. Ауэзовой, К. О. Кажикеновой, Г. Рузиевой, Г. Сембековой; специалисту группы реализации проекта Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией Г. Э. Тулеповой, консультантам проекта М. Долинской, В. Ивакину.

The authors express their sincere gratitude M. M. Tastaybekova, D. N. Akhmetkalieva, E. Mukhametkarimkyzy, S. N. Auezova, K. O. Kazhikenova, G. Ruzieva, G. Sembekova, Specialists of Phthisiopulmonology Center, Almaty; G. E. Tulepova, Specialist of the Project Implementation Group of the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, M. Dolinskaya, V. Ivakin, Project Consultants.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018 г. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf>
2. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2015 г. Режим доступа: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136471/9789244548905\\_rus.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136471/9789244548905_rus.pdf)
3. Alsdurf H., Hill P.C., Matteelli A., Getahun H., Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(11): 1269-78.
4. Badje A., Moh R., Gabillard D., Guéhi C., Kabran M., Ntakpé J.-B., et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health.* 2017; 5(11): e1080-9.
5. Bamrah S., Brostrom R., Dorina F., Setik L., Song R., Kawamura L.M., Heetderks A., Mase S. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014; 18(8): 912-918. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0028>
6. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2019; 54(3): 1900655.
7. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R.E., Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2015; 372(22): 2127-35.
8. Global tuberculosis report 2021. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
9. Gureva T., Turkova A., Yablokova E., Smirnova P., Sveshnikova O., Zolotaya O., Nikishova E., Heldal E., Hinderaker S., Seddon J.A., Mariandyshev A. Fluoroquinolone preventive therapy for children exposed to MDR-TB // *Int J Tuberc Lung Dis.* 2022; 26(2): 171-73.
10. Hamada Y., Ford N., Schenkel K., Getahun H. Three-month weekly rifampine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018; 22(12): 1422-28.
11. Lobue P., Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology* 2010; 15: 603-22.
12. Pease C., Hutton B., Yazdi F., Wolfe D., Hamel C., Barbeau P., et al. A systematic review of adverse events of rifampine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018; 27(6): 557-66.
13. Stagg H.R., Zenner D., Harris R.J., Muñoz L., Lipman M.C., Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2014; 161(6): 419-28.
14. Swindells S., Ramchandani R., Gupta A., Benson C.A., Leon-Cruz J., Mwelase N., Jean Juste M.A., Lama J.R., Valencia J., Omoz-Oarhe A., Supparatpinyo K., Masheto G., Mohapi L., da Silva Escada R.O., Mawlana S., Banda P., Severe P., Hakim J., Kanyama C., Langat D., Moran L., Andersen J., Fletcher C.V., Nuermberger E., Chaisson R.E. for the BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifampine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019 Mar 14; 380(11): 1001-1011.
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Tuberculosis preventive treatment / Geneva: World Health Organization; 2020. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/978924001503-eng>
1. *Obnovlennoye svodnoye rukovodstvo po programmnomu vedeniyu sluchayev latentnoy tuberkuleznoy infektsii.* (Russ. Ed.: Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management) Geneva, World Health Organisation, 2018. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf>
2. *VOZ. Rukovodstvo po vedeniyu patsientov s latentnoy tuberkuleznoy infektsiyey.* (Russ. Ed.: Guidelines on the management of latent tuberculosis infection) Geneva, World Health Organisation, 2015. Available: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136471/9789244548905\\_rus.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/136471/9789244548905_rus.pdf)
3. Alsdurf H., Hill P.C., Matteelli A., Getahun H., Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, vol. 16(11), pp. 1269-78.
4. Badje A., Moh R., Gabillard D., Guéhi C., Kabran M., Ntakpé J.-B., et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in West African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob. Health*, 2017, vol. 5(11), pp. 9.
5. Bamrah S., Brostrom R., Dorina F., Setik L., Song R., Kawamura L.M., Heetderks A., Mase S. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2014, vol. 18(8), pp. 912-918. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0028>
6. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54(3), pp. 1900655.
7. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R.E., Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372(22), pp. 2127-35.
8. Global tuberculosis report 2021. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
9. Gureva T., Turkova A., Yablokova E., Smirnova P., Sveshnikova O., Zolotaya O., Nikishova E., Heldal E., Hinderaker S., Seddon J.A., Mariandyshev A. Fluoroquinolone preventive therapy for children exposed to MDR-TB. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2022, vol. 26(2), pp. 171-73.
10. Hamada Y., Ford N., Schenkel K., Getahun H. Three-month weekly rifampine plus isoniazid for tuberculosis preventive treatment: a systematic review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 22(12), pp. 1422-28.
11. Lobue P., Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology*, 2010, vol. 15, pp. 603-22.
12. Pease C., Hutton B., Yazdi F., Wolfe D., Hamel C., Barbeau P., et al. A systematic review of adverse events of rifampine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2018, vol. 27(6), pp. 557-66.
13. Stagg H.R., Zenner D., Harris R.J., Muñoz L., Lipman M.C., Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 2014, vol. 161(6), pp. 419-28.
14. Swindells S., Ramchandani R., Gupta A., Benson C.A., Leon-Cruz J., Mwelase N., Jean Juste M.A., Lama J.R., Valencia J., Omoz-Oarhe A., Supparatpinyo K., Masheto G., Mohapi L., da Silva Escada R.O., Mawlana S., Banda P., Severe P., Hakim J., Kanyama C., Langat D., Moran L., Andersen J., Fletcher C.V., Nuermberger E., Chaisson R.E. for the BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifampine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2019, Mar 14, vol. 14(11), pp. 1001-1011.
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Tuberculosis preventive treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331170/978924001503-eng>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

050010, Республика Казахстан, г. Алматы,  
пр Достык 188, офис 404/1.

Room 404/1, 188 Dostyk Ave, Almaty,  
Republic of Kazakhstan, 050010.

**Жандаuletova Жанна Турсынбаевна**

Директор Общественного фонда «МАД Консалтинг».

E-mail: [z.zhandauletova@mail.ru](mailto:z.zhandauletova@mail.ru)

Тел.: +7 (727) 259-90-41

**Zhanna T. Zhandauletova**

Director of Public Foundation MAD Consulting.

Email: [z.zhandauletova@mail.ru](mailto:z.zhandauletova@mail.ru)

Phone: +7 (727) 259-90-41

163000, Российская Федерация, г. Архангельск,  
пр. Новгородский, д. 28.

**Никишова Елена Ильинична**

Профессор кафедры фтизиопульмонологии  
ФГБОУ ВО «Северный государственный  
медицинский университет» (г. Архангельск)  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации.  
E-mail: e.i.nikishova@mail.ru  
Тел.: +7 (962) 664-81-67

**Марьяндышев Андрей Олегович**

Заведующий кафедрой фтизиопульмонологии  
ФГБОУ ВО «Северный государственный  
медицинский университет» (г. Архангельск)  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации.  
E-mail: maryandyshov@mail.ru  
Тел.: +7 (952) 306-02-38

050010, Республика Казахстан, г. Алматы,  
ул. Бекхожина, 5.

**Серикбаева Кагаз Султаналиевна**

Руководитель отделения лечения  
туберкулеза и лекарственно устойчивого  
туберкулеза у детей Национального научного центра  
фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан.  
E-mail: kserikbaeva@list.ru  
Тел.: +7 (727) 291-60-92

**Аденов Малик Молдабекович**

Директор Национального научного центра  
фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан.  
E-mail: priemnaya@nncf.kz  
Тел.: +7 (727) 291-86-57

**Исмаилов Шахимурат Шаимович**

Менеджер группы реализации проекта  
Глобального фонда по борьбе со СПИДом,  
туберкулезом и малярией.  
E-mail: shismailov@tbpiugf.kz  
Тел.: +7 (727) 293-80-00

**Мусабекова Гульназ**

Координатор группы реализации проекта Глобального  
фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией.  
E-mail: gmussabekova@tbpiugf.kz  
Тел.: +7 (727) 291-91-92

050010, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Дегдар, 45.

**Сapieва Жанар Адилхановна**

Директор Центра фтизиопульмонологии г. Алматы.  
E-mail: zhanar.sapieva@mail.ru  
Тел.: +7 (727) 383-76-82

28 Novgorodsky Ave., Arkhangelsk,  
Russian Federation, 163000.

**Elena I. Nikishova**

Professor  
of Phthisiopulmonology  
Department, Northern State  
Medical University (Arkhangelsk),  
Russian Ministry of Health.  
Email: e.i.nikishova@mail.ru  
Phone: +7 (962) 664-81-67

**Andrey O. Maryandyshov**

Head  
of Phthisiopulmonology  
Department, Northern State  
Medical University (Arkhangelsk),  
Russian Ministry of Health.  
Email: maryandyshov@mail.ru  
Phone: +7 (952) 306-02-38

5 Bekkhozina St., Almaty,  
Republic of Kazakhstan, 050010.

**Kagaz S. Serikbaeva**

Head of Department for Treatment  
of Tuberculosis and Drug Resistant Tuberculosis  
in Children, National Research Center  
of Phthisiopulmonology, Ministry of Health  
of the Kazakhstan Republic.  
Email: kserikbaeva@list.ru  
Phone: +7 (727) 291-60-92

**Malik M. Adenov**

Director, National Research Center  
of Phthisiopulmonology, Ministry of Health  
of the Kazakhstan Republic.  
Email: priemnaya@nncf.kz  
Phone: +7 (727) 291-86-57

**Shakhimurat Sh. Ismailov**

Manager of Project Implementation Group,  
Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis  
and Malaria.  
E-mail: shismailov@tbpiugf.kz  
Phone: +7 (727) 293-80-00

**Gulnaz Musabekova**

Coordinator of Project Implementation Group,  
Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria.  
Email: gmussabekova@tbpiugf.kz  
Phone: +7 (727) 291-91-92

45 Degdar St., Almaty, Republic of Kazakhstan, 050010.

**Zhanar A. Sapieva**

Director, Almaty Phthisiopulmonology Center.  
Email: zhanar.sapieva@mail.ru  
Phone: +7 (727) 383-76-82

250 Горже Роуд, 8с, Клиффсайд Парк,  
Нью Джерси, 07010 США.

**Трусов Александр**

MAD Consulting.

E-mail: alexandertrusov@gmail.com

Тел.: +1 (201) 724-8177

050000, Республика Казахстан, г. Алматы,  
пр. Райымбека, 60.

**Касымбекова Сайранкуль Жужбаевна**

Заведующая отделом клинического мониторинга  
Казахского научного центра дерматологии  
и инфекционных заболеваний Министерства  
здравоохранения Республики Казахстан.

E-mail: zav.lech@kncdiz.kz

Тел.: +7 (727) 397-41-90

A05H2A6, Республика Казахстан,  
г. Алматы, ул. Толе би, 94.

**Ракишева Анар Садуакасовна**

Профессор кафедры фтизиопульмонологии Казахского  
национального медицинского университета  
им. С. Д. Асфендиярова.

E-mail: asr.kz@mail.ru

Тел.: +7 (777) 237-61-16

250 Gorge Road, 8c, Cliffside Park,  
New Jersey, 07010 USA

**Alexander Trusov**

MAD Consulting.

Email: alexandertrusov@gmail.com

Phone: +1 (201) 724-8177

60 Rayymbeka Ave., Almaty,  
Republic of Kazakhstan, 050000.

**Sayrankul Zh. Kasymbekova**

Head of Clinical Monitoring Department,  
Kazakh Scientific Center of Dermatology  
and Infectious Diseases, Ministry of Health  
of the Kazakhstan Republic.

Email: zav.lech@kncdiz.kz

Phone: +7 (727) 397-41-90

94 Tole Bi St., Almaty,  
Republic of Kazakhstan, A05H2A6.

**Anar S. Rakisheva**

Professor of Phthisiopulmonology Department,  
Kazakh National Medical University  
named after S. D. Asfendiyarov.

Email: asr.kz@mail.ru

Phone: +7 (777) 237-61-16

Поступила 14.09.2022

Submitted as of 14.09.2022