



Безопасность режимов химиотерапии с включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората при туберкулезе легких с множественной, пред-широкой и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

О.С. ИЛЬИНА¹, С.В. СМЕРДИН^{1,2}, М.А. ПЛЕХАНОВА^{1,2}, М.В. ВЕРШИННИНА^{1,2},
Е.М. ДЕСЯЦКОВА¹, Е.С. НИКИТИНА¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Москва, РФ

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка профиля безопасности при включении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в схемы противотуберкулезной терапии в период интенсивной фазы лечения больных туберкулезом легких с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя.

Материалы и методы. Группу (Трр+) составили 72 пациента, завершившие курс противотуберкулезной терапии, включавший Трр в суточной дозе 400 мг в период интенсивной фазы лечения. В группу (Трр-) было включено 50 пациентов, завершивших интенсивную фазу противотуберкулезной терапии без включения Трр.

Результаты. Получено подтверждение, что большое число нежелательных реакций (НР) со стороны эндокринной системы, приводящее к развитию гипотиреоза, обусловлено включением в схему лечения Трр, но в большей степени его сочетанием с другими тиреотоксическими препаратами – протиионамидом и аминсалициловой кислотой. При этом в группе, где эти препараты назначались без Трр, не было ни одного случая гипотиреоза. Среди 72 (100%) пациентов, которым были назначены препараты, «подозреваемые» в тиреотоксическом действии, гипотиреоз развился в 21% случаев: при назначении Трр – у 3%, при назначении Трр+аминсалициловой кислоты – у 11%, при Трр+протиионамид – у 7%

Ключевые слова: туберкулез, МЛУ, преШЛУ, ШЛУ возбудителя, нежелательные реакции, препарат тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр).

Для цитирования: Ильина О.С., Смердин С.В., М.А. Плеханова, Вершинина М.В., Десяцкова Е.М., Никитина Е.С. Безопасность режимов химиотерапии с включением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората при туберкулезе легких с множественной, пред-широкой и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 32–38. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-32-38>

Safety of Chemotherapy Regimens Containing Thioureidoiminomethylpyridinium Perchlorate in Pulmonary Tuberculosis with Multiple, Pre-Extensively and Extensively Drug Resistance

O.S. ILYINA¹, S.V. SMERDIN^{1,2}, M.A. PLEKHANOVA^{1,2}, M.V. VERSHININA^{1,2},
E.M. DESYATSKOVA¹, E.S. NIKITINA¹

¹ Moscow Regional Clinical TB Dispensary, Moscow, Russia

² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate safety profile when adding thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Tpp) to anti-tuberculosis regimens during the intensive phase of treatment of pulmonary tuberculosis patients with MDR, pre-XDR and XDR.

Subjects and Methods. Group Tpp+ consisted of 72 patients who completed a course of anti-tuberculosis therapy containing Tpp at a daily dose of 400 mg during the intensive phase of treatment. Group Tpp- included 50 patients who completed the intensive phase of anti-tuberculosis therapy containing no Tpp.

Results. It has been confirmed that a large number of endocrine adverse reactions (AR) leading to hypothyroidism are due to inclusion of Tpp to the treatment regimen, but to a greater extent, its combination with other thyrotoxic drugs - prothionamide and aminosalicylic acid. However, there was not a single case of hypothyroidism in the group where the above drugs were prescribed without Tpp. Among 72 (100%) patients who were prescribed drugs suspected of the thyrotoxic action, hypothyroidism developed in 21% of cases: when Tpp was prescribed – in 3%, when Tpp + aminosalicylic acid were prescribed – in 11%, when Tpp + prothionamide were prescribed – in 7%.

Key words: tuberculosis, MDR, pre-XDR, XDR pathogen, adverse reactions, thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Tpp).

For citation: Ilyina O.S., Smerdin S.V., M.A. Plekhanova, Vershinina M.V., Desyatskova E.M., Nikitina E.S. Safety of chemotherapy regimens containing thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate in pulmonary tuberculosis with multiple, pre-extensively and extensively drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 32–38. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-32-38>

Для корреспонденции:
Вершинина Мария Вячеславовна
E-mail: mver@yandex.ru

Correspondence:
Maria V. Vershinina
Email: mver@yandex.ru

Введение

Туберкулез с множественной, пред-широкой и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ, преШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ соответственно) остается одной из главных угроз общественному здоровью во всем мире, лечение такого заболевания сопряжено с необходимостью использования более агрессивных и токсичных схем химиотерапии [2]. Частые и при этом нежелательные реакции (НР) требуют тщательного наблюдения, лабораторного мониторинга, что приводит к увеличению затрат системы здравоохранения [4]. Кроме того, возникновение НР препятствует готовности пациента соблюдать врачебные рекомендации, снижает общую эффективность противотуберкулезной терапии и может способствовать дальнейшему расширению лекарственной устойчивости возбудителя [8].

Несмотря на наличие достаточного количества лекарственных препаратов для лечения лекарственно-устойчивого ТБ, врачи сталкиваются с трудностями формирования схем химиотерапии [6]. Это обусловлено наличием противопоказаний к применению препаратов уже на старте терапии и далее из-за нежелательных реакций в процессе лечения [5]. В таких ситуациях в схемах лечения туберкулеза с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя более 10 лет успешно используется противотуберкулезный препарат тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлорат (Трр), торговое название – перхлосон, разработанной отечественной компанией АО «Фармсинтез».

Доклинические и клинические исследования Трр продемонстрировали высокую эффективность и удовлетворительный профиль безопасности [1]. Наиболее вероятные НР хорошо изучены и отражены в инструкции по применению. Тем не менее, остаются вопросы о лекарственном взаимодействии Трр с другими противотуберкулезными препаратами (ПТП) при формировании схемы химиотерапии, в том числе у пациентов с сочетанной патологией.

Цель исследования

Оценка профиля безопасности при включении тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлората (Трр) в схемы противотуберкулезной терапии в период интенсивной фазы лечения больных туберкулезом легких с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное ретроспективное одноцентровое исследование для оценки частоты, вида и степени тяжести нежелательных реакций при

включении Трр в схемы лечения пациентов с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ туберкулезом. Анонимные данные за период с 2018 по 2020 гг. были извлечены из электронных индивидуальных регистрационных карт Клиники № 2 ГБУЗ МО «МОКПТД».

Критерии включения: наличие информированного согласия пациента на обработку персональных данных; мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше; диагноз туберкулеза легких с МЛУ, пре-ШЛУ либо ШЛУ возбудителя, подтвержденный любым микробиологическим и/или молекулярно-генетическим методом либо установленный по клинико-анамнестическим данным при отсутствии лабораторного подтверждения; завершение интенсивной фазы противотуберкулезной терапии. Критерии невключения: возраст младше 18 лет; сведения об индивидуальной непереносимости Трр; внелегочный туберкулез; злокачественные новообразования любой локализации; ВИЧ-инфекция; наличие сопутствующих заболеваний в стадии обострения либо декомпенсации, клинически значимые отклонения лабораторных показателей до начала лечения, беременность и период лактации.

Было сформировано 2 группы наблюдения больных. Группу (Трр+) составили 72 пациента, завершившие курс противотуберкулезной терапии, включавшей в период интенсивной фазы Трр в суточной дозе 400 мг. В группу (Трр-) было включено 50 пациентов, завершивших интенсивную фазу противотуберкулезной терапии без использования Трр.

При регистрации и анализе НР применялись следующие дефиниции: нежелательная реакция – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая могла быть связана с применением лекарственного препарата. Серьезная НР – нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти либо угрозе жизни, требующая госпитализации, или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) к инвалидности. Непредвиденная НР регистрировалась в случае, когда сущность, тяжесть или исход ее не соответствовал информации, содержащейся в инструкции по применению лекарственного препарата. Для оценки вида и степени тяжести НР использовались модифицированные критерии токсичности NCI CTCAE (версия 5,0) и критерии DMID, согласно которым выделяют 4 степени тяжести НР: легкую, умеренную, тяжелую и крайне тяжелую [7]. Связь НР и лекарственного средства оценивалась как определенная, вероятная, возможная либо сомнительная с учетом взаимосвязи во времени, реакции отмены, реакции повторного назначения, сопутствующих заболеваний или лекарственных средств для их лечения в соответствии с алгоритмом

Результаты исследования

Наранжо. Лекарственный препарат расценивали как «подозреваемый» при наличии градации степени связи от определенной до возможной. Мониторинг НР осуществлялся на основании данных клинического, лабораторного и инструментального обследований, объем которого соответствовал актуальной версии клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых». В случае развития НР для дифференциальной диагностики и уточнения степени их тяжести проводили дополнительные исследования.

Статистический анализ проводился путем расчета абсолютных и относительных частот по описанным признакам. Оценка значимости различий для качественных признаков проводилась с использованием критерия χ^2 Пирсона, а при размерах выборок менее 5 наблюдений использовалась поправка на правдоподобие либо двусторонний точный критерий Фишера (ϕ). Различия между количественными признаками оценивались с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился в ПО IBM SPSS Statistics for Windows v.27.0.

Таблица 1. Характеристика туберкулезного процесса в группах на момент начала лечения в данном исследовании

Table 1. Characteristics of the tuberculosis disease in the groups at the time of treatment initiation in this study

Характеристика	Группа Трр+ (n=72)		Группа Трр- (n=50)		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Клинические формы туберкулеза легких						
Диссеминированная	23	31,9	24	48,0	3,212	0,074
Инфильтративная	34	47,2	24	48,0	0,007	0,933
Казеозная пневмония	1	1,4	0	0	0,034	0,854*
Фиброзно-кавернозная	8	11,1	1	2,0	4,206	0,041*
Цирротическая	3	4,2	1	2,0	0,464	0,496*
Туберкулема	3	4,2	0	0	0,752	0,386*
Статус пациентов в отношении лечения						
Впервые выявленные	42	58,3	33	66,0	0,448	0,503
Ранние рецидивы	2	2,8	3	6,0	0,779	0,377
Поздние рецидивы	10	13,9	11	22,0	1,362	0,243
После неэффективного курса	18	19,4	3	6,0	7,474	0,006
Фазы туберкулезного процесса						
Инфильтрации	21	29,2	9	18,0	1,984	0,159
Распада	31	43,1	23	46,0	0,104	0,747
Обсеменения	5	6,9	3	6,0	0,043	0,835
Распада и обсеменения	15	20,8	15	30,0	1,337	0,247
Виды лекарственной устойчивости ТБ						
МЛУ	45	62,5	39	78,0	3,306	0,069
ПреШЛУ	24	33,3	8	16,0	4,582	0,032
ШЛУ	3	4,2	3	6,0	0,212	0,645

* тест χ^2 с поправкой на правдоподобие

* likelihood-corrected χ^2 test

Группу (Трр+) составили 55 (76,4%) мужчин и 17 (23,6%) женщин, группу (Трр-) составили 34 (68,0%) мужчины и 16 (32,0%) женщин. Группы были сопоставимы по полу ($p_{\chi^2} = 0,305$), возрасту ($p_{\chi^2} = 0,942$) и социальному статусу ($p_{\chi^2} = 0,255$) пациентов. В обеих группах преобладали постоянные жители региона ($p_{\chi^2} = 0,352$). Характеристика туберкулезного процесса у пациентов исследованных групп приведена в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что Трр чаще назначался у пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких ($p = 0,041$), в том числе при неэффективности предыдущих курсов химиотерапии ($p = 0,006$). Каких-либо значимых различий в отношении других характеристик туберкулезного процесса у пациентов изучаемых групп получено не было.

Пациенты в группах исследования имели достаточно широкий спектр сопутствующих заболеваний (рис. 1). Обращало на себя внимание, что у пациентов группы (Трр+) почти в два раза чаще имела место недостаточность питания – в 38,9% против 20% ($p = 0,026$) случаев в группе (Трр-). Кроме того, в группе (Трр+) было значимо больше пациентов с наркотической зависимостью: 12,5% против 2% ($p = 0,037$). С нашей точки зрения, полученные различия отражали тенденцию назначения Трр, то есть пациентам с неэффективностью предыдущих курсов лечения, возможно, связанных с низкой приверженностью из-за употребления наркотических веществ.



Рис. 1. Частота встречаемости сочетанной патологии и привычных интоксикаций в группах наблюдения (%)

Fig. 1. Frequency of concomitant pathology and habitual intoxications in observation groups (%)

Таблица 2. Частота назначения противотуберкулезных препаратов в группах исследования

Table 2. Frequency of prescribing anti-tuberculosis drugs in the study groups

Противотуберкулезный препарат	Группа Трр+ (n=72)		Группа Трр- (n=50)		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Капреомицин	16	22,2	18	36,0	2,787	0,096
Амикацин	2	2,8	6	12,0	4,086	0,044*
Канамицин	2	2,8	6	12,0	4,086	0,044*
Бедаквилин	58	80,6	39	78,0	0,118	0,731
Левифлоксацин	60	83,3	45	90,0	1,094	0,296
Моксифлоксацин	6	8,3	2	4,0	0,958	0,328*
Спарфлоксацин	3	4,2	1	2,0	0,464	0,496*
Пиразинамид	19	26,4	29	58,0	12,356	0,000
Аминосалициловая кислота	34	47,2	20	40,0	0,624	0,430
Протионамид	15	20,8	16	32,0	1,941	0,164
Циклосерин	46	63,9	42	84,0	5,937	0,015
Теризидон	46	63,9	42	84,0	5,937	0,015
Линезолид	27	37,5	13	26,0	1,771	0,184
Меропенем	0	0,0	3	6,0	2,281	0,131*
Амоксициллин/клавуланат	0	0,0	3	6,0	2,281	0,131*

* тест χ^2 с поправкой на правдоподобие; жирный шрифт – различия значимы

* likelihood-corrected χ^2 test; bold – differences are significant

Частота назначения отдельных противотуберкулезных препаратов у пациентов исследуемых групп имела некоторые отличия (табл. 2).

В группе (Трр+) пациентам значимо реже назначались пиразинамид ($p = 0,000$) и циклосерин ($p = 0,015$), несколько реже аминогликозиды ($p = 0,044$). Подобные различия были ожидаемы и соответствовали актуальным режимам химиотерапии. За период наблюдения НР были зарегистрированы у 40/72 (55,6%) пациентов в группе (Трр+) и у 22/50 (44,0%) – в группе (Трр-) ($p = 0,209$). Общее число НР составило 69 случаев и 35 случаев по группам соответственно. Таким образом, среднее количество НР у каждого пациента с НР было: 69/40 = 1,7 в группе (Трр+) и 35/22 = 1,6 в группе (Трр-). Все реакции были ожидаемы, то есть были отражены в инструкции по применению лекарственного препарата. Не было выявлено ни одной НР, отвечающей критериям серьезности. Кроме того, не было зарегистрировано ни одной НР 4-ой (крайне тяжелой) степени. Распределение НР по степени тяжести не имело статистически значимых различий между группой (Трр+) и группой (Трр-): 1-ая степень (легкая) была зарегистрирована у 56,5% и 62,9% у пациентов ($p(\chi^2) = 0,535$) соответственно; 2-ая степень (умеренная) – у 42% и 37,1% пациентов ($p(\chi^2) = 0,390$) соответственно, 3-я степень (тяжелая) – в 1 (1,45%) случае у пациента из группы (Трр+), в группе (Трр-) таких случаев не было.

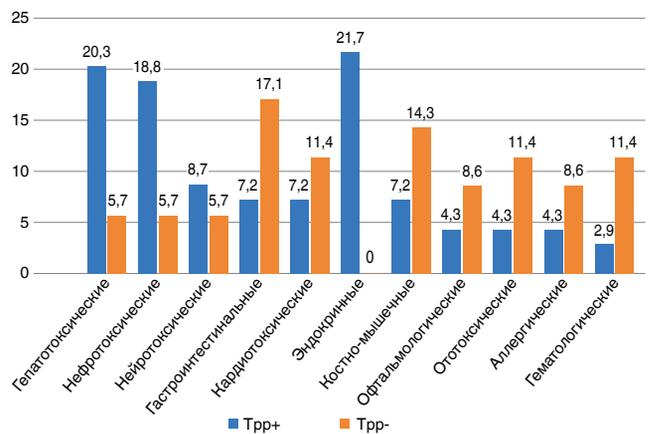


Рис. 2. Частота различных видов нежелательных реакций в исследуемых группах (%)

Fig. 2. Frequency of different types of adverse reactions in the study groups (%)

Частота видов НР из-за лекарственных воздействий на различные органы и системы организма приведена на рис. 2.

Частота видов НР имела статистически значимые отличия между группами. У пациентов группы (Трр+) гепатотоксические реакции зарегистрированы в 14/69 (20,3%) случаях, а в группе (Трр-) – лишь в 2/35 (5,7%); ($p(\varphi) < 0,05$). Аналогичная тенденция наблюдалась для нефротоксических реакций – (13/69 (18,8%) случаев против 2/35 (5,7%) соответственно ($p(\varphi) < 0,05$)). Обращает на себя внимание, что в группе (Трр+) количество НР со стороны эндокринной системы было высоким (15/69 (21,7%) случаев при отсутствии таковых в группе (Трр-) ($p(\varphi) < 0,05$)). Наблюдались также статистически значимые различия между частотой возникновения гематологических реакций: 2/69 (2,9%) в группе (Трр+) и 4/35 (11,4%) в группе (Трр-), ($p(\varphi) < 0,05$). Анализ причинно-следственных связей между применением препарата и развитием НР позволил выделить группы «подозреваемых» препаратов (табл. 3).

Как следует из табл. 3, спектр препаратов, «подозреваемых» в развитии определенного вида НР, был ожидаем. Без учета вида НР в группе (Трр+), больше всего случаев НР было связано (табл. 3) с тиоуреидоиминометилпиридиния перхлоратом – 24,6% (8,7+2,9+11,6+1,4%), с протионамидом – 20,3%, с аминосалициловой кислотой – 17,4%, пиразинамидом – 15,9%. В группе (Трр-) по частоте НР лидировали левифлоксацин (25,7%), пиразинамид (20,0%), бедаквилин (20,0%) и этамбутол (11,4%).

Как «подозреваемый», препарат Трр был расценен при развитии гепатотоксических реакций у 6/69 (8,7%) пациентов, гастроинтестинальных реакций – у 2/69 (2,9%), аллергической реакции – у 1/69 (1,4%), эндокринных реакций – у 8/69 (11,6%) пациентов. Значительное число случаев развития НР со стороны эндокринной системы в группе (Трр+) потребовало проведения отдельного анализа. Все

Таблица 3. Частота встречаемости в схемах противотуберкулезных лекарственных препаратов, подозреваемых в развитии различных видов нежелательных реакций

Table 3. Frequency in the regimens of anti-tuberculosis drugs suspected of causing various types of adverse reactions

Вид НР	Группа Трр+ (общее число НР - 69)			Группа Трр- (общее число НР - 35)		
	ПТП	Число НР	%	ПТП	Число НР	%
Гепатотоксические	Z	5	7,2	Z	2	5,7
	Pto	6	8,7	PAS	2	5,7
	PAS	6	8,7	0	0	0
	Трр	6	8,7	0	0	0
Нефротоксические	Am	2	2,9	Km	1	2,9
	Cm	5	7,2	Cm	1	2,9
	Km	2	2,9	Итого	2	5,8
Нейротоксические	Trd	5	7,2	Lfx	2	5,7
	Lfx	2	2,9			
Гастроинтестинальные	Eto	3	4,3	Eto	4	11,4
	Pto	1	1,4	Bq	2	5,7
	Трр	2	2,9	Am/Clv	3	8,6
Кардиотоксические	Lfx	4	5,8	Mfx	2	5,7
	Mfx	2	2,9	Bq	5	14,3
	Bq	3	4,3	0	0	0
Эндокринные	Трр	8	11,6	0	0	0
	Pto	5	7,2	0	0	0
	PAS	6	8,7	0	0	0
Костно-мышечные	Z	4	5,8	Z	5	14,3
	Lfx	4	5,8	Lfx	4	11,4
	Bq	3	4,3	Sfx	1	2,9
Офтальмологические	E	2	2,9	E	2	5,7
	Pto	1	1,4	Pto	1	2,9
Ототоксические	Cm	1	1,4	Pto	2	5,7
	Pto	1	1,4	Am	3	8,6
Аллергические	E	1	1,4	Lfx	2	5,7
	Трр	1	1,4	Mp	1	2,9
	Z	2	2,9	E	2	5,7
Гематологические	Lzd	2	2,9	Lzd	4	11,4

Примечание: Am – амикацин; Amx/Clv – амоксициллин+клавулановая кислота; Bq – бедаквилин; Cm – капреомицин; Cs – циклосерин; E – этамбутол; Eto – этионамид; Km – канамицин; Lfx – левофлоксацин; Lzd – линезолид; Mfx – моксифлоксацин; Mp – меропенем; PAS – аминосалициловая кислота; Pto – протионамид; Sfx – спарфлоксацин; Трр – тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат; Trd – теризидон; Z – пизазинамид

Note: Am – amikacin; Amx/Clv – amoxicillin+clavulanic acid; Bq – bedaquiline; Cm – capreomycin; Cs – cycloserine; E – ethambutol; Eto – ethionamide; Km – kanamycin; Lfx – levofloxacin; Lzd – linezolid; Mfx – moxifloxacin; Mp – meropenem; PAS – aminosalicylic acid; Pto – prothionamide; Sfx – sparfloxacin; Трр – thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate; Trd – terizidone; Z – pyrazinamide

реакции со стороны эндокринной системы являлись следствием тиреотоксического действия препаратов. Субклинический гипотиреоз в виде изолированного повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) без клинических проявлений и без повышения уровня свободного Т4 был зарегистрирован у 9/15 пациентов, что составило 60% от общего числа случаев гипотиреоза. Повышение ТТГ с одновременным снижением уровня свободного Т4 и/или клинической картиной гипотиреоза было зарегистрировано у 6/15 пациентов, при этом у 1 (6,7%) пациента данная нежелательная реакция была расценена как

тяжелая и потребовала отмены Трр как основного «подозреваемого» препарата.

В схемы противотуберкулезной терапии были включены и другие препараты, которые при оценке причинно-следственной связи также были расценены как «подозреваемые» в развитии гипотиреоза. Только в 2 случаях (13,3% от всех 15 случаев гипотиреоза) Трр являлся единственным тиреотоксическим препаратом. Большинству пациентов была назначена схема ХТ, включающая два тиреотоксичных препарата: Трр и аминосалициловую кислоту получали 8 пациентов, а Трр и протионамид – 5 па-



Рис. 3. Частота назначения препаратов, «подозреваемых» в развитии гипотиреоза, и их комбинаций (72 пациента, 100%)

Fig. 3. Frequency of prescribing the drugs suspected of causing hypothyroidism and their combinations (72 patients, 100%)

циентов. На рис. 3 показана частота назначения у пациентов в нашем исследовании лекарственных препаратов, подозреваемых в развитии гипотиреоза, и частота развития этого НР.

При сравнении частоты назначения препаратов и их комбинаций была получена статистически значимая разница между использованием Трр как единственного тиреотоксического препарата и назначением комбинации из двух подозреваемых препаратов ($p(\phi) < 0,05$).

Заклучение

Особенностью применения химиотерапии во фтизиатрической практике является обязатель-

ное использование схем препаратов на протяжении длительного времени, нередко на фоне изначально низкой готовности пациента к выполнению врачебных рекомендаций. НР, возникающие при приеме противотуберкулезных препаратов, ведут к дополнительным расходам на их выявление и устранение и в большей степени уменьшают приверженность пациента к терапии [3, 9]. Тиоуреидоимнометилпиридиния перхлорат (Трр) – относительно новый отечественный препарат, эффективность и безопасность которого неоднократно являлась предметом изучения. Спектр нежелательных реакций, зарегистрированный в нашем исследовании, в целом соответствовал данным других авторов [1, 10]. При сравнении вида и количества нежелательных реакций у пациентов двух групп было выявлено большее количество гепатотоксических и нефротоксических реакций при использовании Трр, что, с нашей точки зрения, является следствием назначения схем с его использованием пациентам с более тяжелым статусом: недостаточностью питания – в 38,9% против 20% ($p = 0,026$), наличием наркотической зависимости – в 12,5% против 2% ($p = 0,037$), неэффективностью предыдущих курсов лечения – 19,4% против 6% ($p = 0,006$). Большое число НР со стороны эндокринной системы потребовало отдельного анализа, подтвердившего, что в развитии гипотиреоза «препаратом-виновником» является не столько Трр, но в большей степени его комбинации с другими тиреотоксическими препаратами – протионамидом и аминсалициловой кислотой. При этом, в группе, где эти тиреотоксические препараты назначались без Трр, не было ни одного случая гипотиреоза. Пациенты обеих групп не имели клинически значимой патологии щитовидной железы до начала лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершова Е.С., Турик А.Л., Павлова М.В., Ревякин Е.А. Эффективность и безопасность комбинированных режимов химиотерапии туберкулеза с включением препарата Перхлорон. Методы прогнозирования, профилактики и устранения нежелательных явлений // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 43-53. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2021-12-4-43-53>
2. Загдын З.М., Кобесов Н.В., Русакова Л.И. и др. Глобальное бремя туберкулеза в России и в мире как проблема общественного здоровья (историко-аналитический обзор) // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 78-88. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-78-88>
3. Саенко С.А., Стерликов С.А., Русакова Л.И. Предикторы прерывания лечения больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 3. – С. 461-464. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-3-461-474>
4. Смердин С.В., Макарова Н.Ю., Аксенова В.А. и др. Туберкулез в Российской Федерации, 1991–2021 гг. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025. <https://doi.org/10.33029/9704-8829-4-TRF-2025-1-224>

REFERENCES

1. Ershova E.S., Turik A.L., Pavlova M.V., Revyakin E.A. The effectiveness and the safety of combined tuberculosis treatment regimens using the drug Perchlozon. Methods of forecasting, prevention and elimination of adverse events. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*, 2021, vol. 9, no. 4, pp. 43-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2021-12-4-43-53>
2. Zagdyn Z.M., Kobesov N.V., Rusakova L.I. et al. Global Tuberculosis Burden in Russia and the World as a Public Health Problem (Historical and Analytical Review) *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 78-88. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-78-88>
3. Saenko S.A., Sterlikov S.A., Rusakova L.I. Predictors for loss to follow-up in MDR-TB patients. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*, 2021, no. 3, pp. 461-464. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-3-461-474>
4. Smerdin S.V., Makarova N.Yu., Aksenova V.A. et al. *Tuberkulez v Rossii v 1991–2021 gg.* [Tuberculosis in Russia in 1991–2021]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2025. <https://doi.org/10.33029/9704-8829-4-TRF-2025-1-224>

5. Старшинова А.А., Беляева Е.Н., Кудрявцев И.В. и др. Особенности возбудителя и эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза // Трансляционная медицина. – 2024. – Т. 11, № 5. – С. 398-406. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-5-398-406>. EDN: CHZLGY
6. Шегерцов Д.Ю., Филинук О.В., Буйнова Л.Н. и др. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43>
7. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicitytable. Microbiology and Infection Diseases Clinical Research Policies, Guidance and Tools. National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Bethesda, 2007.
8. Kumar Panda U., Ra D., Swaroop Sahoo S., Kakkar R., Singh J. Interplay between tuberculosis, mental illness, and treatment compliance: An integrative literature review // Indian J Tuberc. – 2024. – Vol. 71, № 3. – P. 353-357. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2023.10.004>
9. Massud A., Syed Sulaiman S.A., Ahmad N., et al. Frequency and Management of Adverse Drug Reactions Among Drug-Resistant Tuberculosis Patients: Analysis From a Prospective Study // Front Pharmacol. – 2022. – № 13. – P. 883483. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883483>
10. Miotto P., Zhang Y., Cirillo D.M., Yam W.C. Drug resistance mechanisms and drug susceptibility testing for tuberculosis // Respirology. – 2018. – Vol. 23, № 12. – P. 1098-1113.
5. Starshinova A.A., Belyaeva E.N., Kudryavtsev I.V. et al. Features of the pathogen and efficacy of drug-resistant tuberculosis treatment. *Translational Medicine*, 2024, vol. 11, no. 5, pp. 398-406. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-5-398-406>.
6. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buinova L.N. et al. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-3-35-43>
7. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicitytable. Microbiology and Infection Diseases Clinical Research Policies, Guidance and Tools. National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Bethesda, 2007.
8. Kumar Panda U., Ra D., Swaroop Sahoo S., Kakkar R., Singh J. Interplay between tuberculosis, mental illness, and treatment compliance: an integrative literature review. *Indian J. Tuberc.*, 2024, vol. 71, no. 3, pp. 353-357. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2023.10.004>
9. Massud A., Syed Sulaiman S.A., Ahmad N. et al. Frequency and management of adverse drug reactions among drug-resistant tuberculosis patients: analysis from a prospective study. *Front Pharmacol.*, 2022, no. 13, pp. 883483. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883483>
10. Miotto P., Zhang Y., Cirillo D.M., Yam W.C. Drug resistance mechanisms and drug susceptibility testing for tuberculosis. *Respirology*, 2018, vol. 23, no. 12, pp. 1098-1113.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»
127030, Москва, пл. Борьбы 11, стр. 1
Тел.: +7(496) 588-41-29

Ильина Ольга Сергеевна
Заведующая Клиникой № 2
E-mail: ilina_aleshino@mail.ru

Смердин Сергей Викторович
Д. м. н., профессор, главный врач, заведующий кафедрой фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mz_mokptd@mosreg.ru

Плеханова Мария Александровна
Д. м. н., заместитель главного врача по научной работе, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: dina-plus@mail.ru

Вершинина Мария Вячеславовна
Д. м. н., врач-фтизиатр, врач-пульмонолог, профессор кафедры фтизиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
E-mail: mver@yandex.ru

Десяцкова Елена Михайловна
Врач-статистик организационно-методического отдела ГБУЗ МО «МОКПТД»
E-mail: elenadesiatskova@yandex.ru

Никитина Екатерина Сергеевна
Заместитель заведующей Клиникой № 2
E-mail: Ekaterina.nickitina0419@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Regional Clinical TB Dispensary
11 Bd. 1 Borby Sq., Moscow, 127030
Phone: +7(496) 588-41-29

Olga S. Ilyina
Head of Clinic no. 2
Email: ilina_aleshino@mail.ru

Sergey V. Smerdin
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Physician, Head of Phthiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mz_mokptd@mosreg.ru

Maria A. Plekhanova
Doctor of Medical Sciences, Deputy Head Physician for Research, Professor of Phthiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: dina-plus@mail.ru

Maria V. Vershinina
Doctor of Medical Sciences, Phthiologist, Pulmonologist, Professor of Phthiology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Email: mver@yandex.ru

Elena M. Desyatskova
Physician of Statistics and Reporting Department, Moscow Regional Clinical TB Dispensary
Email: elenadesiatskova@yandex.ru

Ekaterina S. Nikitina
Deputy Head of Clinic no. 2
Email: Ekaterina.nickitina0419@yandex.ru