



## Факторы кардиоваскулярного риска при проведении современных режимов химиотерапии у коморбидных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

Е.М. ЖУКОВА, О.А. СЕРОВ

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, г. Новосибирск, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить предикторы кардиотоксичности при проведении современных режимов химиотерапии у коморбидных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) для выделения группы риска развития сердечно-сосудистых событий.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое, открытое, контролируемое, проспективное когортное исследование. Включено 87 больных с МЛУ-ТБ, которые были разделены на 2 группы: группу 1 составили 24 пациента, у которых длительность интервала QT превысила 450 мс в одну или более точки контроля, в группу 2 включено 63 пациента, у которых продолжительность интервала QT во все сроки наблюдения была менее 450 мс.

**Результаты.** В данном исследовании традиционные факторы риска удлинения интервала QT, такие как: избыточная или недостаточная масса тела, курение, гипокалиемия, брадикардия, прием двух QT-удлиняющих противотуберкулезных препаратов (фторхинолон и бедаквилин) и в комбинации с капреомицином не оказывали значимого влияния на развитие кардиотоксических реакций при проведении химиотерапии туберкулеза. Риск удлинения интервала QT и связанных с ним кардиоваскулярных осложнений был значимо ассоциирован с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (ОШ=4,29, ДИ 1,46 – 12,56;  $p=0,009$ ), отягощенным семейным анамнезом по ССЗ (ОШ=4, ДИ 1,26 – 12,72;  $p=0,024$ ), хронической обструктивной болезнью легких (ОШ=2,9, ДИ 1,1 – 7,67;  $p=0,033$ ), женским полом (ОШ=3,73, ДИ 1,38-10,07;  $p=0,015$ ). Выявленные предикторы еще на этапе планирования схемы противотуберкулезной терапии позволяют выделять среди пациентов МЛУ-ТБ группу риска развития кардиотоксических реакций.

**Ключевые слова:** МЛУ-туберкулез, удлинение интервала QT, факторы кардиоваскулярного риска, бедаквилин, фторхинолоны, капреомицин.

**Для цитирования:** Жукова Е.М., Серов О.А. Факторы кардиоваскулярного риска при проведении современных режимов химиотерапии у коморбидных больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 3. – С. 40–46. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-40-46>

## Cardiovascular Risk Factors when Using Modern Chemotherapy Regimens in Comorbid Patients with Multiple Drug-Resistant Tuberculosis

Е.М. ZHUKOVA, О.А. SEROV

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Russian Ministry of Health, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate predictors of cardiotoxicity when using modern chemotherapy regimens in comorbid patients with multiple drug-resistant tuberculosis (MDR TB) to identify a group facing a high risk of cardiovascular events.

**Subjects and Methods.** A single-center, open-label, controlled prospective cohort study was conducted. A total of 87 MDR TB patients were enrolled and divided into 2 groups: Group 1 included 24 patients whose QT interval length exceeded 450 ms at one or more control points; Group 2 included 63 patients whose QT interval duration length was less than 450 ms at all observation periods.

**Results.** In this study, traditional risk factors for QT prolongation, such as: overweight or underweight, smoking, hypokalemia, bradycardia, taking two QT-prolonging anti-tuberculosis drugs (fluoroquinolone and bedaquiline) and in combination with capreomycin, did not provide a significant effect on the development of cardiotoxic reactions during anti-tuberculosis chemotherapy. The risk of QT prolongation and related cardiovascular complications was significantly associated with comorbid cardiovascular diseases (CVD) (OR=4.29, CI 1.46–12.56;  $p=0.009$ ), a family history of CVD (OR=4, CI 1.26–12.72;  $p=0.024$ ), chronic obstructive pulmonary disease (OR=2.9, CI 1.1–7.67;  $p=0.033$ ), and female gender (OR=3.73, CI 1.38–10.07;  $p=0.015$ ). The identified predictors, even at the stage of compiling an anti-tuberculosis regimen, make it possible to identify a risk group for developing cardiotoxic reactions among MDR TB patients.

**Key words:** MDR tuberculosis, QT prolongation, cardiovascular risk factors, bedaquiline, fluoroquinolones, capreomycin.

**For citation:** Zhukova E.M., Serov O.A. Cardiovascular risk factors when using modern chemotherapy regimens in comorbid patients with multiple drug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 3, pp. 40–46. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-3-40-46>

*Для корреспонденции:*

Жукова Елена Михайловна  
E-mail: zhukovaem.niit@yandex.ru

*Correspondence:*

Elena M. Zhukova  
Email: zhukovaem.niit@yandex.ru

## Введение

Развитие жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений в ходе лечения – одна из актуальных проблем здравоохранения. Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) является предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий, в том числе тахикардии типа «пируэт» (*torsade de pointes*), способной к трансформации в фибрилляцию желудочков с развитием летального исхода [4, 20]. На удлинение интервала QT влияют определенные факторы, среди которых различают модифицируемые и немодифицируемые. Коррекция модифицируемых факторов позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Немодифицируемые факторы не могут быть изменены, но их необходимо учитывать при определении степени сердечно-сосудистого риска [4, 9].

К немодифицируемым факторам риска относят врожденное удлинение интервала QT, женский пол, пожилой и старческий возраст (65 лет и старше), наследственную обусловленность, заболевания сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и др.), печени или почек. К модифицируемым факторам риска относят артериальную гипертонию, брадикардию, нарушения электролитного обмена, дефицит массы тела или метаболический синдром, лекарственные взаимодействия (в том числе использование одновременно двух и более QT-удлиняющих лекарственных средств) [5, 12, 14].

В настоящее время в большинстве фармакологических групп имеются препараты, влияющие на продолжительность интервала QT. Среди противотуберкулезных препаратов (ПТП) такими представителями являются препараты группы фторхинолонов, а также бедаквилин, деламанид, клофаземин. Эти лекарства являются ключевыми при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ). Современные высокоэффективные режимы химиотерапии (РХТ), как правило, включают их комбинации [7, 8, 9, 12, 24].

Для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска разработаны специальные шкалы. В Российской Федерации широкое распространение в терапевтической практике получила шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Она исполь-

зуется для оценки 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений событий, основываясь на пяти факторах: пол, возраст, курение, уровень систолического артериального давления и общего холестерина. Шкала SCORE не учитывает другие факторы (ожирение, уровень физической активности, депрессию и др.), применяется в ограниченном возрастном диапазоне (40–65 лет) [4, 21, 23].

Для оценки риска удлинения интервала QT более 500 мс, связанного с приемом лекарств, в терапевтической практике применяется онлайн-калькулятор шкалы Тисдейла. Шкала базируется на следующих факторах риска: возраст  $\geq 68$  лет, женский пол, использование петлевых диуретиков, уровень сывороточного калия  $\leq 3,5$  ммоль/л, продолжительность интервала QTc  $\geq 450$  мс, госпитализация по поводу острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или сепсиса, применение препаратов, удлиняющих интервал QT [22].

В отличие от терапевтической практики, во фтизиатрии валидированные шкалы для оценки сердечно-сосудистого риска пока не нашли распространения. К настоящему времени сведения о распространенности признанных для общей популяции факторов кардиоваскулярного риска у пациентов с туберкулезом немногочисленны, они ограничены анализом единичных факторов и порой противоречивы. Так, в многофакторном анализе Аучунка V. с соавт. у пациентов с МЛУ-ТБ установлена прямая связь сердечно-сосудистых нежелательных явлений с принадлежностью к мужскому полу [13]. Другими исследователями не выявлено отличий в частоте развития кардиотоксических эффектов между больными туберкулезом мужского и женского пола [10].

Нет единого мнения и о наличии у пациентов с туберкулезом взаимосвязи кардиоваскулярных осложнений и электролитных нарушений. Авторами публикации, посвященной опыту применения новых режимов лечения МЛУ-ТБ, у пациентов с нарушениями ритма сердца отмечен высокий уровень дисбаланса электролитов [10]. Однако в другом исследовании по безопасности режимов лечения МЛУ-ТБ установлено отсутствие связи сердечно-сосудистых нежелательных реакций с электролитными нарушениями и с исходной продолжительностью интервала QT [3]. Данные В.П. Авчинко [1] свидетельствуют об отсутствии влияния коморбидной сердечно-сосудистой пато-

логии на удлинение интервала QT у пациентов при проведении деламанид-содержащих режимов.

В некоторых исследованиях отмечена зависимость сердечно-сосудистых нежелательных явлений от лекарственного взаимодействия кардиотоксичных ПТП [6, 15, 16, 24]. Вместе с тем встречаются другие сообщения, свидетельствующие об отсутствии усиления кардиотоксичности при совместном использовании ПТП, потенциально способных привести к удлинению интервала QT [2, 13, 17, 19].

Результаты многоцентрового проспективного observationalного исследования, проведенного консорциумом endTB (Expand New Drug Markets for TB, Расширение новых рынков лекарств для лечения ТБ), выполненного на большой когорте больных, показали, что совместное применение деламанида и бедаквилина в режимах химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза является безопасным и не оказывает значительного влияния на интервал QT [18]. Тем не менее, проблема кардиологической безопасности лечения туберкулеза приобретает особую значимость в условиях вынужденной полипрагмазии коморбидных пациентов. Сведения об оценке сердечно-сосудистого риска у таких больных практически отсутствуют, неясным остается ответ на вопрос, возможно ли валидизированные оценочные шкалы кардиоваскулярного риска, изученные у терапевтических пациентов, экстраполировать на пациентов фтизиатрического профиля. Между тем, без учета индивидуального кардиоваскулярного риска невозможно подобрать персонализированную эффективную и безопасную схему противотуберкулезной терапии. Необходимо своевременное выделение среди пациентов туберкулезом групп кардиоваскулярного риска с целью предупреждения кардиотоксичности и ранней отмены ключевых ПТП.

### Цель исследования

Оценить предикторы кардиотоксичности при проведении современных режимов химиотерапии у коморбидных больных МЛУ-ТБ для выделения группы риска развития сердечно-сосудистых событий.

### Материалы и методы

На базе терапевтического отделения ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России проводилось одноцентровое, открытое, контролируемое, проспективное когортное исследование. В исследование включено 87 пациентов в соответствии с критериями включения, которыми являлись: возраст 18 лет и старше, туберкулез легких, доказанная МЛУ или пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) возбудителя. Критериями не включения были: беременность и кормление грудью, ВИЧ-инфекция, индивидуальная лекарственная не-

переносимость, не позволяющая назначить полную комбинацию противотуберкулезных препаратов по режимам МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ.

Противотуберкулезную терапию проводили в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по режимам химиотерапии МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ [12]. Основой режимов химиотерапии, включавших пять-шесть противотуберкулезных препаратов (ПТП), служила комбинация бедаквилина (Bq), линезолида, фторхинолонов (Fq – моксифлоксацин/левофлоксацин) и циклосерина. У 12 (13,8%) пациентов режимы химиотерапии включали два ПТП (Fq+Bq), потенциально способных привести к увеличению интервала QT. У 75 (86,2%) пациентов режимы химиотерапии включали Fq+Bq в комбинации с капреомицином (Cm) – препаратом, потенциально способным нарушить электролитный обмен.

Средний возраст пациентов составил  $32,4 \pm 1,09$  года, мужчин было 49 (56,3%). Туберкулез легких был впервые выявлен у 54% больных, рецидив заболевания – у 18,4%, хроническое течение туберкулеза – у 27,6%. Наиболее частой клинической формой туберкулеза легких была инфильтративная (50,6%), фиброзно-кавернозная – у 29,9%, диссеминированная – у 14,9%, казеозная пневмония – у 4,6%. В 73,6% случаев процесс в легких был распространенным (более 3 сегментов), сопровождался распадом (92%). У 43 (49,4%) больных был туберкулез с пре-ШЛУ возбудителя.

Сопутствующие заболевания выявлены у 78 (89,7%) человек. Одно сопутствующее заболевание отмечено у 21 (24,1%) пациента, два – у 30 (34,5%), три и более – у 27 (31%). Индекс коморбидности варьировал от 1 до 6. Наиболее часто встречалась хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 31 (42,5%) человек. По интегральной оценке ХОБЛ, предложенной экспертами GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), и предполагающей оценку степени бронхообструкции в совокупности с клиническими данными, большинство пациентов были отнесены к GOLD 2, группе В. Патология желудочно-кишечного тракта диагностирована у 20 (23%) человек, заболевания сердечно-сосудистой системы – у 19 (21,8%), энцефалопатии, как правило, смешанного генеза – у 18 (20,6%), вирусные гепатиты В, С – у 14 (16,1%). У 25 (28%) пациентов установлены заболевания ЛОР органов, среди которых преобладала нейро-сенсорная тугоухость (у 18 человек), вероятно, как следствие осложнений предыдущих курсов химиотерапии ТБ.

Для оптимизации своевременной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, учета и профилактики сердечно-сосудистого риска при сборе жалоб уделяли внимание характеристике синкопальных состояний, а также принимаемым пациентом лекарственным препаратам, поскольку удлинение

интервала QT могут вызывать в том числе некардиологические лекарственные средства. Обязательной частью обследования был сбор семейного анамнеза (наличие у родственников первой и второй степени родства эпизодов потери сознания и/или случаев внезапной смерти в возрасте до 40 лет, удлинения интервала QT на ЭКГ, патологии сердечно-сосудистой системы). Наличие недостаточной или избыточной массы тела устанавливалось в соответствии с антропометрическими данными – по уровню индекса массы тела (ИМТ).

Всем больным проводили стандартную ЭКГ покоя в точках контроля: 1-я – при поступлении в медицинское учреждение, затем каждые 4 недели (в конце 4, 8, 12, 16, 20, 24-й недели лечения – по завершении курса бедаквилина (2, 3, 4, 5, 6, 7-я точки контроля соответственно). В эти сроки наблюдения определяли скорректированный интервал QTс, который вычисляли по формуле Базетта при интервале между последовательными сердечными сокращениями (RR) менее 1000 мс или по формуле Фредерика при RR более 1000 мс [4].

Наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы: группу 1 составили 24 пациента, у которых длительность интервала QTс превысила 450 мс в одной или более точке контроля. Данная группа была определена как группа пациентов с сердечно-сосудистым риском – удлинением интервала QTс. В группу 2 включено 63 пациента, у которых продолжительность интервала QTс во все сроки наблюдения (точки контроля) была менее 450 мс.

Проводилась оценка факторов риска, ассоциированных с фатальными сердечно-сосудистыми событиями и удлинением интервала QT в общей популяции согласно данным научных публикаций. Был рассчитан индекс коморбидности Чарлсона, позволяющий прогнозировать 10-летнюю выживаемость пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0. Определяли среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку средней (m). Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью t-критерия Стьюдента,  $\chi^2$  Пирсона, точного теста Фишера (ТТФ). Для определения связи между исходом и фактором риска использовали расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по основным клиническим характеристикам туберкулеза (давности, распространенности туберкулезного процесса, клиническим формам, наличию деструкций, бактериовыделения, спектру ЛУ). Группы 1 и 2 не отличались по количеству

пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулезом (10 (41,7%) и 15 (23,8%) человек;  $p=0,1$ ,  $\chi^2$ ) и с ранее перенесенными оперативными вмешательствами по поводу туберкулеза органов дыхания (7 (29,2%) и 11 (17,5%) больных;  $p>0,05$ , ТТФ).

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту: средний возраст составил  $33,8 \pm 2,1$  и  $31,9 \pm 1,3$  лет в группах 1 и 2 соответственно ( $p>0,05$ ; t-критерий Стьюдента). В обеих группах преобладали лица моложе 40 лет. В исследуемой выборке в возрастной группе  $\geq 65$  лет был лишь один пациент 66 лет, поэтому оценка влияния пожилого и старческого возраста на развитие кардиотоксических реакций не выполнена. В группе 1 в сравнении с группой 2 число женщин было больше (ОШ=3,73, ДИ 1,38-10,07;  $p=0,015$ ) (табл. 1). Это может указывать на то, что принадлежность к женскому полу является одним из факторов риска удлинения интервала QTс у пациентов с МЛУ-ТБ, что соответствует данным, полученным для общей популяции.

Группы 1 и 2 по числу пациентов с избыточной или недостаточной массой тела и среднему индексу массы тела не различались ( $20,9 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup> и  $21,1 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup> соответственно). Исследуемые группы оказались сопоставимыми и по частоте курения (табл. 1). Таким образом, влияние таких факторов как ИМТ и курение на удлинение интервала QTс в данном исследовании не установлено.

Среди исследуемых преобладали пациенты с высокой коморбидностью. Сопутствующая патология отсутствовала лишь у 2 (8,3%) и у 7 (11,1%) пациентов 1-й и 2-й групп, преимущественно это были лица моложе 30 лет. По степени коморбидности (числу пациентов с наличием одного, двух, трех и более заболеваний) группы были сопоставимы. Средние показатели индекса коморбидности Чарлсона составили 1,3 и 1,2 в группах 1 и 2, что соответствует 96% 10-летней прогнозируемой выживаемости в обеих группах.

Установлено статистически значимое влияние коморбидной патологии на развитие кардиотоксических эффектов у больных МЛУ-ТБ. Так, в группе 1 в сравнении с группой 2 было почти в 3 раза больше пациентов с ХОБЛ (ОШ=2,9, ДИ 1,1 – 7,67;  $p=0,033$ ), в 4 раза больше больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (ОШ=4,29, ДИ 1,46 – 12,56;  $p=0,009$ ) и с отягощенным по ССЗ семейным анамнезом (ОШ=4, ДИ 1,26 – 12,72;  $p=0,024$ ). Среди ССЗ доминировала гипертоническая болезнь. По числу пациентов с другими коморбидными заболеваниями, включая патологию печени и сахарный диабет, исследуемые группы были сопоставимы (табл. 1).

При анализе частоты развития гипокалиемии было установлено, что у исследуемых пациентов с МЛУ-ТБ значения уровня калия в крови во всех точках контроля находились преимущественно в диапазоне нормальных значений. Значимых различий в частоте гипокалиемии  $\leq 3,5$  ммоль/л в исследуе-

**Таблица 1.** Частота факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов сравниваемых групп

**Table 1.** Frequency of cardiovascular risk factors in patients of the compared groups

Показатель	Группа 1, (n=24)		Группа 2, (n=63)		p	ОШ	ДИ 95%
	абс.	%	абс.	%			
Женский пол	16	66,7	22	34,9	0,015*	3,73	1,38 – 10,07
ХОБЛ (группа В согласно GOLD 2)	15	62,5	23	36,5	0,033**	2,9	1,1 – 7,67
ССЗ	10	41,7	9	14,3	0,009**	4,29	1,46 – 12,56
из них ГБ 2 ст.	7	29,2	5	7,9	0,017***	4,78	1,34 – 16,98
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	8	33,3	7	11,1	0,024***	4,0	1,26 – 12,72
ИМТ < 18,5 кг/м <sup>2</sup>	5	20,8	11	17,5	0,76***	1,24	0,38 – 4,05
Курение	15	62,5	31	49,2	0,34**	1,72	0,66 – 4,51
Вирусные гепатиты В, С	3	6,9	11	17,5	0,75***	0,68	0,17 – 2,67
Сахарный диабет	2	8,3	8	12,7	0,72***	0,63	0,12 – 3,18
Уровень калия крови ≤ 3,5 ммоль/л	3	12,5	2	3,2	0,13*	4,36	0,68 – 27,9
РХТ с включением Fq+Vq	4	16,7	8	12,7	0,73***	1,38	0,37 – 5,07
РХТ с включением Fq+Vq+Ст	20	83,3	55	87,3	0,73***	0,73	0,2 – 2,68

\*t-критерий Стьюдента, \*\* $\chi^2$  Пирсона, \*\*\*ТТФ

\*Student's t-test, \*\*Pearson's  $\chi^2$ , \*\*\*TTF

мых группах выявлено не было (табл. 1). Во 2-й и 3-й точках контроля (через 4 и 8 недель проведения режима химиотерапии) в крови у пациентов группы 1 зарегистрирован более низкий уровень калия ( $3,9 \pm 0,1$  и  $3,8 \pm 0,08$  ммоль/л), чем у пациентов группы 2 ( $4,3 \pm 0,08$  и  $4,2 \pm 0,11$  ммоль/л соответственно;  $p < 0,05$ , t-критерий Стьюдента). В остальных точках контроля значимых различий между группами по уровню калия в крови не было. Полученные результаты подчеркивают необходимость тщательного лабораторного мониторинга при проведении химиотерапии коморбидных больных МЛУ-ТБ.

В группе 1 из 24 пациентов удлинение интервала QTc зарегистрировано у 9 больных (37,5%) на момент начала исследования (в 1-й точке контроля), у 15 (62,5%) – в процессе проведения режимов химиотерапии (значимо чаще в 4-й точке контроля, то есть на 12-й неделе исследования). У большинства пациентов – 22 (91,7%) группы 1 пролонгация интервала QT была умеренной (в диапазоне 450-480 мс), лишь у 2 (8,3%) – выраженной (в диапазоне 480-500 мс).

При оценке частоты развития брадикардии значимых различий между пациентами исследуемых групп не установлено. Брадикардия отмечена у 4,5 – 10,5% больных туберкулезом группы 1 при анализе всех точек контроля, то есть встречалась редко. Не установлено значимых различий между больными сравниваемых групп по частоте развития брадикардии. Удлинение интервала QTc у пациентов группы 1 в 66,7% случаев сопровождалось учащенным сердцебиением (частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 80 ударов в минуту). ЧСС у пациентов груп-

пы 1 была выше, чем у пациентов группы 2 во всех точках контроля, и составила в 4-й точке контроля  $83,5 \pm 2,6$  ударов/минуту и  $71,8 \pm 2,3$  ударов/минуту соответственно ( $p < 0,01$ , t-критерий Стьюдента).

У всех пациентов сравниваемых групп присутствовал признанный для терапевтических пациентов модифицируемый фактор риска – использование одновременно двух QT-удлиняющих лекарственных средств (Fq+Vq), из них у 75 (86,2%) отмечена комбинация этих препаратов с Ст, потенциально способным привести к нарушению электролитного обмена (табл. 1). Число пациентов, получавших лечение по РХТ, включавшему Fq + Vq либо комбинацию Fq + Vq + Ст, регистрировалось с одинаковой частотой в обеих группах. Таким образом, совместное назначение комбинации двух QT-удлиняющих препаратов – Fq+Vq с Ст не оказало значимого влияния на удлинение интервала QT. Полученные данные позволяют предположить отсутствие их синергических кардиотоксических эффектов.

### Заключение

У больных МЛУ-ТБ, включенных в данное исследование, традиционные факторы риска сердечно-сосудистых событий, такие как избыточная или недостаточная масса тела, курение, наличие гипокалиемии, брадикардия, прием двух QT-удлиняющих противотуберкулезных препаратов, не оказали значимого влияния на развитие кардиотоксических реакций при проведении химиотерапии туберкулеза.

Наличие ССЗ, ХОБЛ, принадлежность к женскому полу, отягощенный семейный анамнез по

ССЗ значительно (в 2,9-4,78 раза) увеличивали риск удлинения интервала QT и связанных с ним кардиоваскулярных осложнений при проведении химиотерапии у больных МЛУ-ТБ. Выявленные предикторы еще на этапе планирования схемы

противотуберкулезной терапии позволяют выделять среди пациентов МЛУ-ТБ группу риска по развитию кардиотоксических реакций. Пациентам, отнесенным к группе риска, рекомендуется индивидуальный подход к мониторингу и лечению.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авчинко В.П. Эффективность и безопасность деламанид-содержащих режимов у пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом и коморбидной сердечно-сосудистой патологией // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 1604–1610.
2. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 19–22. <http://doi.org/10.21292/2075-1-230-2019-97-11-19-22>
3. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5–15.
4. Клинические рекомендации по кардиологии и коморбидным болезням / под ред. Ф. И. Белялова. – 11-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. : ил. – (Серия "Библиотека врача-специалиста"). ISBN 978-5-9704-6040-5.
5. Комиссарова С.М., Ринейская Н.М., Севрук Т.В., Ефимова А.А. Факторы риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сочетанием некомпактной и дилатационной кардиомиопатии // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 1615–1624.
6. Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Жукова Е.М. Так ли опасны фторхинолоны? // Фармакология & Фармакотерапия. – 2023. – № 4. – С. 96–102. [https://doi.org/10.46393/27132129\\_2023\\_4](https://doi.org/10.46393/27132129_2023_4)
7. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А., Абрамченко А.В. Деламанид: анализ эффективности и безопасности // Туберкулез и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 102–110.
8. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021; 14 (2): 235–248. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>.
9. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT: распространенность, факторы риска, лечение и профилактика // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 62–67. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
10. Скрыгина Е. М., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Дюсмикеева М. И., Сеткина С. Б., Журкин Д. М. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 5–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-5-14>
11. Смолякова М.В., Григоренко Е.А., Калачик О. В., Митьковская Н. П. Факторы кардиоваскулярного риска в предоперационном и отдаленном послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т. 4. – № 1. – С. 846–852.
12. Туберкулез у взрослых (Клинические рекомендации). – М., 2022. – 151 с.
13. Auchynka V., Kumar A.M.V., Hurevich H., Sereda Y., Solodovnikova V., Katovich D., Setkina S., Yedilbayev A., Skrahin A., Skrahina A. Effectiveness and cardiovascular safety of delamanid-containing regimens in adults with multidrug-resistant or extensively drug-resistant tuberculosis: A nationwide cohort study from Belarus, 2016–18 // *Monaldi Arch Chest Dis.* – 2021. – Vol. 91, № 1S.
14. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of Anthracyclines // *Front Cardiovasc. Med.* – 2020. – Vol. 7, № 26. – P. 1–14. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026>

#### REFERENCES

1. Auchinka V.P. Effectiveness and safety of delamanid-containing regimens in patients with drug-resistant tuberculosis and cardiovascular comorbidities. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*, 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1604–1610. (In Russ.)
2. Zhukova E.M., Vokhminova L.G., Kudlay D.A. The effect of the current chemotherapy of MDR/XDR tuberculosis on QT interval changes in ECG. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 19–22. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1-230-2019-97-11-19-22>
3. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 5–15. (In Russ.)
4. *Klinicheskiye rekomendatsii po kardiologii i komorbidnym bolezniam*. [Guidelines for cardiology and comorbid diseases]. F.I. Belyalov, eds., 2nd ed., reviewed and supplemented, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2021.
5. Komissarova S.M., Rineyskaya N.M., Sevruk T.V., Efimova A.A. Risk factors for the development of adverse cardiovascular events in patients with a combination of non-compaction and dilated cardiomyopathy. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*, 2022, vol. 6, no. 2, pp. 1615–1624. (In Russ.)
6. Kulchavenya E.V., Kholtohin D.P., Zhukova E.M. Are fluoroquinolones dangerous? *Pharmacology & Pharmacotherapy*, 2023, no. 4, pp. 96–102. (In Russ.) [https://doi.org/10.46393/27132129\\_2023\\_4](https://doi.org/10.46393/27132129_2023_4)
7. Mzhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A., Abramchenko A.V. Delamanid: safety and efficacy analysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 102–110. (In Russ.)
8. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoconomics of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*, 2021, vol. 14 (2), pp. 235–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>.
9. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-induced long QT interval: prevalence, risk factors, treatment and prevention. *Consilium Medicum*, 2019, vol. 21, no. 5, pp. 62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.5.190415>
10. Skryagina E.M., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V., Dyusmikееva M.I., Setkina S.B., Zhurkin D.M. Experience of treating multiple/extensive drug resistant tuberculosis with new regimens in Belarus Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 5–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-5-14>
11. Smolyakova M.V., Grigorenko E.A., Kalachik O.V., Mitkovskaya N.P. Cardiovascular risk factors of preoperative and long-term postoperative period in kidney transplant recipients. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*, 2020, vol. 4, no. 1, pp. 846–852. (In Russ.)
12. *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskiye rekomendatsii*. [Tuberculosis in adults. (Guidelines)]. Moscow, 2022, 151 p.
13. Auchynka V., Kumar A.M.V., Hurevich H., Sereda Y., Solodovnikova V., Katovich D., Setkina S., Yedilbayev A., Skrahin A., Skrahina A. Effectiveness and cardiovascular safety of delamanid-containing regimens in adults with multidrug-resistant or extensively drug-resistant tuberculosis: A nationwide cohort study from Belarus, 2016–18. *Monaldi Arch Chest Dis.*, 2021, vol. 91, no. 1S.
14. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc. Med.*, 2020, vol. 7, no. 26, pp. 1–14. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026>

15. Das M., Dalal A., Laxmeshwar C., Ravi S., Mamnoon F., Meneguim A.C., et al. One Step Forward: Successful End-of-Treatment Outcomes of Patients With Drug-Resistant Tuberculosis Who Received Concomitant Bedaquiline and Delamanid in Mumbai, India // *Clin Infect Dis.* – 2021. – Vol. 73, № 9. – P. 3496–e3504.
16. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S., Khachatryan N., De Avezedo V., Egazaryan L., Shroufi A., Kalon S., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study // *Lancet Infect Dis.* – 2018. – Vol.18, № 5. – P.536-544.
17. Guglielmetti L., Barkane L., Le Du D., Marigot-Outtandy D., Veziris N., Yazdanpanah Y., Kuksa L., Caumes E., Frechet-Jachym M. Safety and efficacy of exposure to bedaquiline-delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a case series from France and Latvia // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51, № 3. – P. 1702550. <https://doi.org/10.1183/13993003.02550-2017>
18. Hewison C., Khan U., Bastard M., Lachenal N., Coutisson S., Osso E., et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort // *Clin Infect.* – 2022. – Vol. 75, № 6. – P.1006-1013.
19. Kim C. T., Kim T. O., Shin H. J., Ko Y. C., Hun Choe Y., Kim H. R., Kwon Y. S. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51, № 3. – P. 1702467. <https://doi.org/10.1183/13993003.02467-2017>
20. Liu X., Ma J., Huang L., et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96, № 44. – P. e8273.
21. Martín García A., Mitroi C., Mazón Ramos P., García Sanz R., Virizuela J.A., Arenas M., Egocheaga Cabello I., Albert D., Anguita Sánchez M., Arrarte Esteban V.I., Ayala de la Peña F., Bonanand Lozano C., Castro A. et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AECC, and AECC // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* – 2021. – Vol. 74, № 5. – P. 438-448. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.11.020>
22. Tisdale J.E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management // *Can Pharm J. (Ott).* – 2016. – Vol. 149, № 3. –P. 139-152. <https://doi.org/10.1177/1715163516641136> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860751/>
23. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., Di Angelantonio E., Franco O.H. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227-3337.
24. Zhukova E., Batoryshina Y. The effects of bedaquiline and fluoroquinolone-based treatment regimens in patients with MDR/XDR-TB on QT prolongation // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 58, Supp. 165. – P. 3337. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA3337>
15. Das M., Dalal A., Laxmeshwar C., Ravi S., Mamnoon F., Meneguim A.C. et al. one step forward: successful end-of-treatment outcomes of patients with drug-resistant tuberculosis who received concomitant bedaquiline and delamanid in Mumbai, India. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 73, no. 9, pp. 3496–e3504.
16. Ferlazzo G., Mohr E., Laxmeshwar C., Hewison C., Hughes J., Jonckheere S., Khachatryan N., De Avezedo V., Egazaryan L., Shroufi A., Kalon S., Cox H., Furin J., Isaakidis P. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.*, 2018, vol. 18, no. 5, pp. 536-544.
17. Guglielmetti L., Barkane L., Le Du D., Marigot-Outtandy D., Veziris N., Yazdanpanah Y., Kuksa L., Caumes E., Frechet-Jachym M. Safety and efficacy of exposure to bedaquiline-delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a case series from France and Latvia. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 3, pp. 1702550. <https://doi.org/10.1183/13993003.02550-2017>
18. Hewison C., Khan U., Bastard M., Lachenal N., Coutisson S., Osso E. et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort. *Clin. Infect.*, 2022, vol. 75, no. 6, pp. 1006-1013.
19. Kim C.T., Kim T.O., Shin H. J., Ko Y.C., Hun Choe Y., Kim H.R., Kwon Y.S. Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 51, no. 3, pp. 1702467. <https://doi.org/10.1183/13993003.02467-2017>
20. Liu X., Ma J., Huang L. et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96, no. 44, pp. e8273.
21. Martín García A., Mitroi C., Mazón Ramos P., García Sanz R., Virizuela J.A., Arenas M., Egocheaga Cabello I., Albert D., Anguita Sánchez M., Arrarte Esteban V.I., Ayala de la Peña F., Bonanand Lozano C., Castro A. et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AECC, and AECC. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, 2021, vol. 74, no. 5, pp. 438-448. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.11.020>
22. Tisdale J.E. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can. Pharm. J. (Ott)*, 2016, vol. 149, no. 3, pp. 139-152. <https://doi.org/10.1177/1715163516641136> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860751/>
23. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., Di Angelantonio E., Franco O.H. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.*, 2021, vol. 42, no. 34, pp. 3227-3337.
24. Zhukova E., Batoryshina Y. The effects of bedaquiline and fluoroquinolone-based treatment regimens in patients with MDR/XDR-TB on QT prolongation. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 58, supp. 165, pp. 3337. <https://doi.org/10.1183/13993003>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России  
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81А

**Жукова Елена Михайловна**

Д. м. н., ведущий научный сотрудник  
E-mail: zhukovaem.niit@yandex.ru  
Тел.: +7 (383) 203-78-25

**Серов Олег Алексеевич**

К. м. н., старший научный сотрудник  
E-mail: serovoa1964@gmail.com  
Тел.: +7 (913) 946-06-46

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,  
Russian Ministry of Health  
81a Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040

**Elena M. Zhukova**

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher  
Email: zhukovaem.niit@yandex.ru  
Phone: +7 (383) 203-78-25

**Oleg A. Serov**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher  
Email: serovoa1964@gmail.com  
Phone: +7 (913) 946-06-46

Поступила 19.07.2024

Submitted as of 19.07.2024