



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.3.033>



Юпатов Ю.Г. ✉, Дмитраченко Т.И., Кучко И.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Вирусный гепатит С у пациентов с туберкулезом органов дыхания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Дмитраченко Т.И. – общая концепция статьи, коррекция; Юпатов Ю.Г. – клиническая часть работы, наблюдение за пациентами, анализ полученных данных, основная часть текста статьи; Кучко И.В. – клиническая часть работы, наблюдение за пациентами, анализ полученных данных.

Подана: 26.08.2022

Принята: 19.09.2022

Контакты: yury.yupatov@gmail.com

Резюме

Целью исследования явилась оценка риска гепатотоксичности и активности вирусного гепатита С при проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с коинфекцией ТБ/ГС.

Исследование включало 43 пациентов с коинфекцией ТБ/ГС и 48 пациентов с ТБ.

Результаты исследования не выявили повышенного риска гепатотоксичности противотуберкулезной терапии у пациентов с коинфекцией. Доля пациентов, у которых в процессе приема противотуберкулезных препаратов отсутствовало повышение биохимической активности либо эпизоды повышения печеночных ферментов и билирубина отмечались лишь однократно, была выше среди пациентов с коинфекцией ТБ/ГС (18,6% vs 8,3%) по сравнению с моноинфекцией ТБ. В процессе проведения противотуберкулезной терапии также имелась тенденция к снижению вирусной активности ВГС у большинства пациентов с коинфекцией.

У пациентов с коинфекцией по сравнению с моноинфекцией значительно чаще имела место множественная или широкая лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* к противотуберкулезным лекарственным средствам (79,1% vs 41,67%). При этом показано отсутствие роста вирусной активности ВГС и отсутствие увеличения гепатотоксического влияния бедаквилина в составе комбинированной терапии при коинфекции ТБ/ГС.

Ключевые слова: туберкулез (ТБ), вирус гепатита С (ВГС), хронический вирусный гепатит С (ХГС), коинфекция ТБ/ХГС, препараты прямого противовирусного действия (ПППД)

Yupatov Yu. ✉, Dmitrachenko T., Kuchko I.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Viral Hepatitis C in Patients with Tuberculosis of the Respiratory System

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Dmitrachenko T. – general concept of the article, correction; Yupatov Yu. – the clinical part of the work, observation of patients, analysis of the data obtained, the main part of the text of the article; Kuchko I. – the clinical part of the work, observation of patients, analysis of the data obtained.

Submitted: 26.08.2022

Accepted: 19.09.2022

Contacts: yury.yupatov@gmail.com

Abstract

This study assessed the risk of hepatotoxicity and activity of viral hepatitis C during antituberculosis (antiTB) therapy in patients coinfecting with tuberculosis and chronic viral hepatitis C (TB/CHC). Among the 91 examined patients, 43 had TB/CHC, and 48 had TB only. In the case of TB/CHC patients, antiTB therapy did not pose an increased risk of hepatotoxicity. The proportion of patients showing no increase in biochemical activity due to the intake of antiTB drugs or exhibiting only single episodes of elevated liver enzyme and bilirubin levels was higher for the TB/CHC group (18.6%) than for the TB group (8.3%). During antiTB therapy, a decrease in hepatitis C virus (HCV) activity was observed for most TB/CHC patients. Multiple or extensive resistance of *M. tuberculosis* to antiTB drugs was significantly more common in TB/CHC patients (79.1%) than in TB patients (41.67%). Notably, no increase in HCV activity or the hepatotoxic effect of bedaquiline as a part of the combination therapy for TB/CHC was observed.

Keywords: tuberculosis (TB), hepatitis C virus (HCV), chronic viral hepatitis C (CHC), TB/CHC coinfection, direct-acting antiviral drugs (DAAs)

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез (ТБ) и хронический вирусный гепатит С (ХГС) являются серьезными проблемами общественного здравоохранения, вызывающими значительную заболеваемость и смертность во всем мире. Несмотря на то, что данные о заболеваемости вирусными гепатитами пациентов с туберкулезом ограничены, известно, что распространенность ХГС среди пациентов с активным туберкулезом значительно выше, чем в общей популяции, и превышает 5%, а в странах Восточной Европы и Центральной Азии составляет более 15% [1]. В России инфицированность вирусом гепатита С пациентов с туберкулезом в десятки раз выше, чем совокупного населения, а показатель летальности от туберкулеза среди микст-инфицированных в 1,8 раза больше по сравнению с летальностью от туберкулеза, не осложненного парентеральным вирусным гепатитом [2]. Микст-инфекция ХГВ или ХГС у пациентов с туберкулезом также потенциально может усиливать риск гепатотоксичности, обусловленной противотуберкулезными препаратами, вызывая наблюдаемое на фоне лечения пациентов с туберкулезом повышение трансаминаз [3].

В последние годы разработка и внедрение новых пероральных препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), активных в отношении вируса гепатита С (ВГС), происходили чрезвычайно быстро и произвели революцию в лечении пациентов с парентеральными гепатитами, что привело к высоким показателям излечения и улучшению качества жизни [4]. Учитывая отмеченную выше ассоциацию ХГС с плохими исходами при лечении туберкулеза, а также то, что при коинфекции ХГС с МЛУ-ТБ увеличивается риск лекарственного повреждения печени во время лечения, можно полагать, что противовирусные препараты прямого действия, направленные на ВГС, могут оказывать благотворное влияние на результаты лечения пациентов с туберкулезом. Однако целесообразность использования ПППД у пациентов с коинфекцией ТБ/ХГС и вопрос о возможности назначения терапии, направленной на подавление двух возбудителей, путем одновременного назначения противовирусной и противотуберкулезной терапии остаются открытыми. В литературе почти не обсуждались потенциальные синергические эффекты интеграции двунаправленной терапии, лечение пациентов с коинфекцией до настоящего времени остается неисследованной проблемой здравоохранения [5]. В настоящее время практически отсутствуют и данные, касающиеся влияния ТБ и противотуберкулезной терапии на течение ХГС.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка риска гепатотоксичности при проведении противотуберкулезной терапии при коинфекции ТБ/ГС, а также влияния проводимой противотуберкулезной терапии на активность вирусного гепатита С.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы биохимическая активность и вирусная нагрузка ВГС у госпитализированных пациентов с недавно диагностированным туберкулезом органов дыхания и наличием маркеров ВГС, которые составили опытную группу. Методом сплошной выборки были отобраны 50 пациентов с туберкулезом легких, госпитализированных в ГУ «Республиканская туберкулезная больница «Сосновка» (ГУ РТБ) и УЗ «Богушевская областная туберкулезная больница» (УЗ «БОТБ») в период 2018–2020 гг. Критерием исключения явилось отсутствие серологических маркеров ВГС (отсутствие антител IgG против ВГС) или наличие серологических маркеров коинфекции вирусного гепатита С с вирусным гепатитом В, ВИЧ-инфекцией. У всех пациентов имело место бактериовыделение *Mycobacterium tuberculosis*. В последующем из исследования были исключены 7 человек, переведенных на амбулаторное лечение ранее 6 месяцев госпитализации или прервавших лечение. Таким образом, опытная группа составила 43 пациента. Ни один из наблюдавшихся нами пациентов с коинфекцией туберкулеза и вирусного гепатита С (ТВ/ХГС) ранее не состоял на диспансерном учете и не получал лечения по поводу вирусного гепатита С, маркеры ВГС у них были обнаружены впервые при обследовании после установления диагноза туберкулеза.

У всех пациентов опытной группы проводился забор крови на определение вирусной нагрузки в первые 1–2 недели после госпитализации, через 2,5–3,5 месяца и 5,5–6,5 месяца противотуберкулезной терапии, что соответствовало минимальной продолжительности интенсивной фазы туберкулезного процесса до наступления периода абациллирования пациента. Уровень РНК вируса гепатита С определялся

с использованием «Тест-системы для обнаружения и количественного определения РНК вируса гепатита С (HCV) в сыворотке крови методом real-time PCR» («СИНВитал», Республика Беларусь).

Контрольную группу составили 50 пациентов с туберкулезом органов дыхания, у которых обязательным критерием исключения явилось наличие серологических маркеров парентеральных вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции. В последующем из исследования были исключены 2 человека, переведенных на амбулаторное лечение или прервавших лечение, в результате в контрольную группу были включены 48 пациентов.

У пациентов опытной и контрольной групп проводилось исследование функциональных проб печени (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина) один раз в месяц, либо при появлении диспепсических явлений, желтухи или ухудшения самочувствия.

Для установления значимости при сравнении пропорций между группами использовался Хи-квадрат (для суммы частот более 20), F-критерий Фишера (для суммы частот менее 20) и Z-критерий Манна – Уитни. Значение P менее 0,05 считалось статистически значимым.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Преобладающей формой туберкулеза в опытной и контрольной группах явился инфильтративный туберкулез (69,8% vs 64,6%), однако у пациентов с коинфекцией значительно чаще имела место множественная или широкая лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* к противотуберкулезным лекарственным средствам (79,1% vs 41,67%). У 24 (55,81%) из 43 пациентов, имеющих антитела к ВГС, при госпитализации с целью лечения туберкулеза органов дыхания в крови определялась РНК ВГС с уровнем вирусной нагрузки от 387 до 76 280 000 МЕ/мл. Средняя вирусная нагрузка составила 9 230 709 МЕ/мл. При этом вирусная нагрузка не имела зависимости от формы туберкулеза.

Среди 19 пациентов группы наблюдения, у которых при обследовании в первый месяц после госпитализации РНК ВГС в крови не определялась, у 9 (47,37%) имело место повышение АлАТ, у 6 (31,58%) – повышение АсАТ, только у 4 (21,05%) пациентов было отмечено повышение обоих ферментов (табл. 1). При этом у 5 (26,3%) пациентов АлАТ была повышена более чем в два раза от верхней границы нормы. Таким образом, биохимическая активность наблюдалась у 11 (57,89%) из 19 пациентов, имеющих антитела к ВГС при отсутствии РНК вируса в крови, что не имело достоверных отличий от пациентов, у которых определялась РНК ВГС, что свидетельствует о том, что отсутствие РНК ВГС не позволяет исключить наличие хронического вирусного гепатита и требует обязательного динамического наблюдения. Об этом, в частности, свидетельствует и то, что у 2 пациентов опытной группы при повторных исследованиях через 3 и 6 месяцев было обнаружено появление РНК ВГС (1176 МЕ/мл и 18 597 739 МЕ/мл соответственно). При этом появление вирусной РНК сопровождалось ростом биохимической активности, сохраняющейся в течение 1–2 месяцев, в одном случае дважды, во втором случае 4-кратно во время госпитализации.

Среди 24 пациентов опытной группы, у которых при обследовании в первый месяц после госпитализации обнаруживалась РНК ВГС, у 13 (54,17%) лиц имело место повышение АлАТ, у такого же числа пациентов отмечалось повышение АсАТ. При



Таблица 1
Функциональная активность печени у пациентов с туберкулезом органов дыхания и коинфекцией ТБ/ГС
Table 1
Liver enzyme activity in patients with respiratory TB and TB/CHC

Показатель	ТБ/ГС							ТБ n=48		p**
	Всего, n=43		ВГС РНК+, n=24		ВГС РНК–, n=19		p*			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	
Повышение АлАТ при поступлении	20	46,51	13	54,17	9	47,37	>0,05	7	14,58	<0,05
Повышение АсАТ при поступлении	19	44,19	13	54,17	6	31,58	>0,05	0	0	<0,05
Отсутствие биохимической активности при поступлении	16	37,21	8	33,33	8	42,1	>0,05	41	85,42	<0,05
Повышение билирубина в процессе лечения	9	20,93	3	12,5	6	31,58	>0,05	4	8,3	>0,05
Отсутствие эпизодов транзиторной дисфункции печени в процессе лечения	8	18,6	5	20,83	3	15,79	>0,05	4	8,3	>0,05
Эпизоды транзиторной дисфункции печени однократно в процессе лечения	18	41,86	12	50,0	6	31,58	>0,05	13	27,09	>0,05
Эпизоды транзиторной дисфункции печени 2 раза и более в процессе лечения	17	39,53	7	29,17	10	52,63	>0,05	31	64,58	<0,05

Примечание: p* – достоверность отличий в двух подгруппах опытной группы РНК+ и РНК-; p** – достоверность отличий в опытной и контрольной группах.

этом повышение обоих ферментов наблюдалось только у 10 (41,67%) пациентов. Отсутствие биохимической активности при поступлении регистрировалось у 8 (33,33%) из 24 пациентов (табл. 1). Несмотря на то, что у пациентов с отсутствием РНК ВГС биохимическая активность регистрировалась несколько реже по сравнению с пациентами, у которых РНК была обнаружена, различия оказались недостоверны ($p > 0,05$).

Среди пациентов контрольной группы перед началом терапии повышение АлАТ наблюдалось только у 7 (14,58%) из 48 лиц контрольной группы, однако показатели не превышали 1,5 нормы. Повышение АсАТ не было зарегистрировано ни у одного из пациентов контрольной группы (табл. 1).

Таким образом, только у 1/3 пациентов опытной группы при госпитализации отсутствовала биохимическая активность, в то время как у пациентов контрольной

группы отсутствие активности печеночных ферментов имело место у 41 (85,42%) из 48 лиц ($p < 0,05$).

Только у 4 (8,3%) пациентов контрольной группы и у 9 пациентов (20,93%) опытной группы в процессе наблюдения отмечалось повышение уровня билирубина (табл. 1). У пациентов контрольной группы повышение уровня билирубина не превышало 30 ммоль/л и не визуализировалось, однако сопровождалось незначительным повышением уровня АлАТ, не превышающим 1,5 нормы. Только у одного пациента уровень АлАТ был повышен в 3,5 раза и сопровождался незначительным повышением АсАТ (1,2 N). Все они были лицами мужского пола, получали схемы лечения, включающие бедаквилин и/или деламаид. Несмотря на то, что среди пациентов опытной группы повышение билирубина регистрировалось чаще, уровень билирубина также был невысоким – от 21,1 до 35,7 ммоль/л. При этом чаще наблюдался (12,5% vs 31,58%) и был более высоким (от 23 до 35,7 ммоль/л) у пациентов, у которых изначально отсутствовала РНК ВГС. У одного из них вирусная РНК была обнаружена только спустя 3 месяца от начала терапии. Как в опытной, так и в контрольной группах наиболее высокие уровни билирубина были отмечены у пациентов, у которых повышение уровня АлАТ регистрировалось почти на всем протяжении лечения, однако данный показатель не превышал 1,5 N.

Неожиданным оказался тот факт, что доля пациентов, у которых в процессе приема противотуберкулезных препаратов повышение биохимической активности не регистрировалось либо эпизоды повышения уровня печеночных ферментов и билирубина отмечались лишь однократно, была выше среди пациентов с коинфекцией ТБ/ХГС (18,6% vs 8,3%) по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Часто уровень АлАТ и АсАТ во время противотуберкулезной терапии у пациентов с коинфекцией снижался по сравнению с первоначальным уровнем, чему, вероятно, способствовал сам факт госпитализации с назначением соответствующей диеты и ограничением воздействия алкоголя и других токсических факторов.

Проведенный анализ также показал, что вирусная нагрузка ВГС в процессе противотуберкулезной терапии имела тенденцию к снижению через 6 месяцев лечения (табл. 2). У 54,1% пациентов с коинфекцией, у которых первоначально обнаруживалась РНК ВГС в крови, в процессе лечения вирусная нагрузка уменьшилась через 3 месяца противотуберкулезной терапии, а у 70,8% – через 6 месяцев, однако уровень вирусной нагрузки у оставшихся пациентов имел существенные колебания, при этом генетический материал вируса был обнаружен у 2 (4,65%) пациентов (у одного из них только через 6 месяцев терапии), у которых первоначально РНК не определялась, у 4 (16,67%) пациентов в процессе лечения вирусная нагрузка увеличивалась.

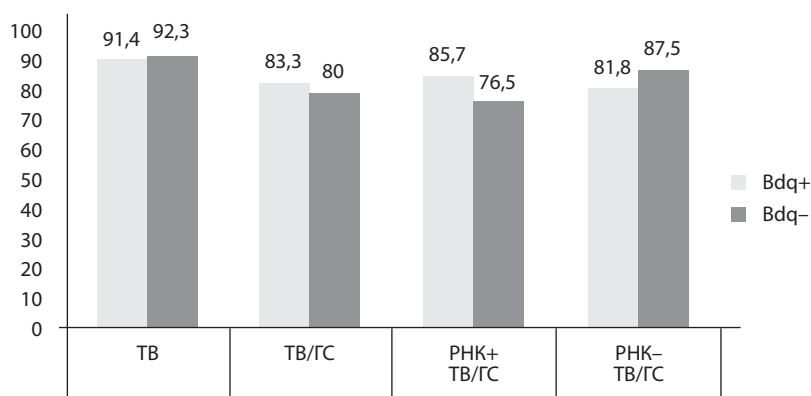
Таблица 2

Вирусная нагрузка РНК ВГС в процессе противотуберкулезной терапии

Table 2

Viral load of HCV RNA during anti-tuberculosis therapy

Сроки исследования	Уровень РНК		
	М (МЕ/мл)	Min	Max
1 неделя	9 230 709	387	76 280 082
2,5–3,5 мес.	16 281 846	1176	86 696 187
5,5–6,5 мес.	284 090	174	56 298



Частота повышения биохимической активности (в %) у пациентов с туберкулезом органов дыхания и коинфекцией TB/ГС на фоне проводимого противотуберкулезного лечения с использованием схем, включающих и не включающих бедаквалин
Incidence of increased liver enzyme activity (%) in patients with respiratory TB and TB/CHC due to antiTB treatment including and not including bedaquiline administration

При анализе биохимической активности у пациентов, получающих схемы лечения с использованием бедаквалина в составе комбинированной терапии, нами не было установлено взаимосвязи повышения вирусной нагрузки ВГС или повышения уровня печеночных ферментов в процессе противотуберкулезной терапии (см. рисунок). Напротив, повышение уровня трансаминаз у пациентов с моноинфекцией TB отмечалась несколько чаще как на фоне использования бедаквалина, так и при его отсутствии (91,4% и 92,3% соответственно), чем у пациентов с коинфекцией (83,3% и 80,0% соответственно).

Ни одному из наблюдавшихся у нас пациентов опытной и контрольной групп не было приостановлено и/или прекращено лечение в связи с возникновением тяжелой дисфункции печени.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в Республике Беларусь отсутствует официальная статистика, отражающая частоту коинфекции парентеральных вирусных гепатитов и туберкулеза, что не позволяет оценить значимость данной проблемы и определить тактику дальнейшего лечения и наблюдения таких пациентов. Проведенный нами анализ результатов обязательного обследования лиц с впервые выявленным туберкулезом легких в 2017–2018 гг. показал, что уровень инфицированности ВГС среди них достигает 7,4–8,2%, что несколько ниже показателя в странах Восточной Европы и Центральной Азии, но значительно превышает показатель в общей популяции населения Республики Беларусь.

Проведенный нами анализ также показал, что однократное ПЦР-исследование крови пациентов с ТБ, имеющих антитела к ВГС, при отсутствии РНК ВГС не позволяет исключить наличие хронического вирусного гепатита С и требует обязательного динамического наблюдения, что подтверждается не только наличием биохимической активности, но и появлением РНК вируса при повторных исследованиях.

Как известно, одним из основных клинически значимых побочных эффектов при лечении туберкулеза является гепатотоксичность, которая нарушает лечебный процесс и может привести к прекращению лечения пациента. Согласно литературным данным, частота токсического повреждения печени во время стандартного противотуберкулезного лечения колеблется от 2% до 28% [3, 6, 7]. Как правило, токсический гепатит на фоне противотуберкулезной терапии наблюдается в течение первых 8 недель после начала терапии [3]. Согласно мнению некоторых исследователей, высокий уровень вирусной нагрузки при вирусных гепатитах может служить независимым фактором риска развития токсического повреждения печени при проведении противотуберкулезной терапии, что дало основание рекомендовать использование противовирусных препаратов для предотвращения развития дисфункции печени у пациентов с туберкулезом, в частности при хроническом вирусном гепатите В. Провоспалительная среда, вызванная активной репликацией вируса гепатита, может изменить процесс детоксикации и повысить токсичность лекарств, в результате высокая исходная вирусная нагрузка может приводить к развитию лекарственного повреждения печени [8]. В то же время показано, что введение противовирусных препаратов не приводило к снижению риска токсического гепатита [3]. В результате данные о влиянии уровня вирусной нагрузки ВГС в настоящее время противоречивы и, как правило, пока не считаются значимыми предикторами токсического повреждения печени у пациентов с туберкулезом [9]. Несмотря на то, что до настоящего времени в литературе не сообщалось о гепатотоксичности, вызванной противовирусными препаратами прямого действия (ПППД), в одном из недавно опубликованных исследований был описан необычный случай вирусологического прорыва и повышения гепатотоксичности во время лечения препаратами ПППД у пациента, который ранее успешно лечился от туберкулеза [10].

Полученные нами результаты показали, что только у 1/3 пациентов с коинфекцией ТБ/ГС при госпитализации отсутствовала биохимическая активность, однако эпизоды повышения биохимической активности по сравнению с первоначальной до начала противотуберкулезной терапии среди них регистрировались реже по сравнению с моноинфекцией ТБ. Часто уровень АЛАТ и АсАТ во время противотуберкулезной терапии у пациентов с коинфекцией снижался по сравнению с первоначальным уровнем, чему, вероятно, способствовал сам факт госпитализации с назначением соответствующей диеты и ограничением воздействия алкоголя и других токсических факторов.

Аналогичные результаты получены и при использовании схем лечения ТБ, включающих бедаквилин. На фоне их применения не регистрировалось более частое развитие токсического гепатита или повышение вирусной нагрузки ВГС. В процессе проведения противотуберкулезной терапии у большинства пациентов имело место снижение вирусной активности ВГС. Однако более чем у 1/4 пациентов с коинфекцией имело место колебание вирусной нагрузки в процессе противотуберкулезной терапии, что не позволяет сделать однозначного вывода о влиянии противотуберкулезной терапии на активность ВГС. Имеющийся положительный эффект, отмеченный у большей части пациентов на фоне противотуберкулезной терапии с отсутствием роста биохимической активности и снижением вирусной нагрузки, позволяет воздержаться от рекомендаций одновременного назначения противовирусной и противотуберкулезной терапии.



■ ВЫВОДЫ

1. У 44,2% пациентов, имеющих серологические маркеры ВГС, отсутствует вирусная РНК при однократном исследовании, при этом у 63,16% из них имеются признаки биохимической активности, что указывает на необходимость мониторинга вирусной нагрузки у данной категории пациентов.
2. У пациентов с коинфекцией ТВ/ХГС достоверно чаще имеет место дисфункция печени до начала противотуберкулезной терапии, что не оказывает влияния на частоту и выраженность эпизодов транзиторной дисфункции печени в процессе лечения. Доля пациентов, у которых в процессе приема противотуберкулезных препаратов повышение биохимической активности не регистрировалось либо эпизоды повышения печеночных ферментов и билирубина отмечались лишь однократно, была выше среди пациентов с коинфекцией ТВ/ХГС (18,6% vs 8,3%) по сравнению с моноинфекцией ТВ.
3. В процессе проведения противотуберкулезной терапии имеется тенденция к снижению вирусной активности ВГС.
4. У пациентов с коинфекцией значительно чаще имеет место множественная или широкая лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* к противотуберкулезным лекарственным средствам (79,1% vs 41,67%), при этом отсутствует рост вирусной активности ВГС и увеличение гепатотоксического влияния бедаквилина в составе комбинированной терапии при коинфекции ТВ/ГС.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Altice F.L., Azbel L., Stone J. et al. (2016) The perfect storm: incarceration and the high-risk environment perpetuating transmission of HIV, hepatitis C virus, and tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia. *Lancet*, vol. 388, pp. 1228–1248.
2. Asratyan A.A., Solovyev D.V., Rusakova E.V. (2014) Tuberculosis and parenteral viral hepatitis: incidence of mixed forms. *Tuberculosis and Lung Diseases*, vol. 11, pp. 54–57. (In Russian)
3. Chua A.P., Lim L.K., Gan S.H. et al. (2018) The role of chronic viral hepatitis on tuberculosis treatment interruption. *Int J Tuberc Lung Dis*, vol. 22, pp. 1486–1494.
4. Feld J.J. (2015) Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *NEJM*, vol. 373, pp. 2599–2607.
5. Kempker R.R. (2019) A Pharmacology Perspective on Simultaneous Tuberculosis and Hepatitis C Treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 63, pp. 1215–1219.
6. Kim W.S., Lee S.S., Lee C.M. et al. (2016) Hepatitis C and not Hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. *BMC Infect Dis*, published online.
7. Behzadifar M., Heydarvand S., Behzadifar M. et al. (2019) Prevalence of Hepatitis C Virus in Tuberculosis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ethiop J Health Sci*, vol. 1, pp. 945–956.
8. Wang J., Liu C., Chang H. (2011) Risk factors of hepatitis during anti-tuberculous treatment and implications of hepatitis virus load. *J Infect*, vol. 62, pp. 448–455.
9. Lomtadze N., Kupreishvili L., Salakaia A. et al. (2013) Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One*, published online.
10. Wahid B. (2019) Hepatotoxicity and virological breakthrough of HCV following treatment with sofosbuvir, daclatasvir, and ribavirin in patients previously treated for tuberculosis. *J Med Virol*, vol. 91, pp. 2195–2197.