

## ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Д.А. Иванова<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Романова<sup>1</sup>, Ю.Ю. Митрофанова<sup>1</sup>, А.С. Галстян<sup>1</sup>, О.В. Родина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, РФ

**Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности совместного назначения противотуберкулезной и противовирусной терапии (ПВТ) у больных с сочетанием хронического вирусного гепатита С и туберкулеза органов дыхания.

**Материалы и методы.** В наблюдательное исследование включили 52 больных активным туберкулезом (63,5% с лекарственной устойчивостью возбудителя) в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С; 11 из них получили курс противовирусной терапии (пангенотипные схемы), 8 пациентов – одновременно с противотуберкулезной химиотерапией (схемы без включения рифампицина), еще 3 пациента – до начала лечения туберкулеза.

**Результаты.** У всех 8 пациентов (100%), получавших ПВТ во время химиотерапии, констатирован вирусологический ответ, через 7 дней от начала приема противовирусных препаратов отмечена полная нормализация уровня трансаминаз, что позволило назначить адекватный режим химиотерапии и добиться успеха лечения туберкулеза. У двух пациентов отмечены нежелательные реакции легкой степени в виде кратковременной эозинофилии, связанные с приемом противотуберкулезных препаратов. После проведения ПВТ уровень ферментов печени оставался в норме до завершения лечения туберкулеза; у больных, не получивших противовирусную терапию (ретроспективная группа,  $n = 41$ ), частота лекарственного поражения печени составила 61% ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Одновременное проведение противотуберкулезной и противовирусной терапии у больных с коинфекцией является безопасным и эффективным. Оптимально назначение пангенотипных схем противовирусной терапии. Включение противотуберкулезных препаратов целесообразно начинать со второй недели противовирусного лечения.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, туберкулез, противовирусная терапия; пангенотипные схемы, противотуберкулезная химиотерапия, одновременное лечение

**Для цитирования:** Иванова Д.А., Романова Е.Ю., Митрофанова Ю.Ю., Галстян А.С., Родина О.В. Противовирусная терапия гепатита С у больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2025. – Т. 13, № 3 – С. 25-34.

<https://doi.org/10.54921/2413-0346-2025-13-3-25-34>

## ANTIVIRAL THERAPY FOR HEPATITIS C IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS

Д.А. Иванова<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Романова<sup>1</sup>, Ю.Ю. Митрофанова<sup>1</sup>, А.С. Галстян<sup>1</sup>, О.В. Родина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, Moscow

<sup>2</sup> The Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

**The aim.** The study was to evaluate the effectiveness and safety of co-administration of antituberculosis and antiviral therapy (AVT) in patients with coinfection of chronic viral hepatitis C and pulmonary tuberculosis.

**Materials and methods.** The observational study included 52 patients with active tuberculosis (63.5% drug-resistant cases) and chronic viral hepatitis C; 11 of them received a course of antiviral therapy (pan-genotypic regimens), 8 patients – simultaneously with anti-tuberculosis treatment (ATT, regimens without rifampicin), another 3 – before the start of tuberculosis treatment.

**Results.** All 8 patients (100%) who received simultaneous AVT and ATT demonstrated a virological response; 7 days after the start of AVT, a complete normalization of transaminase levels was observed, which made it possible to prescribe an adequate ATT regimen and achieve successful treatment of tuberculosis. Two patients experienced mild adverse reactions, including transient eosinophilia, associated with the use of anti-tuberculosis drugs. After AVT, liver enzyme levels remained normal until completion of anti-tuberculosis treatment; in group without AVT ( $n = 41$ ), the incidence of drug-induced liver injury was 61.0% ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Co-administration of anti-tuberculosis and antiviral therapy in tuberculosis patients with chronic hepatitis C is safe and effective. Pangenotypic AVT regimens are optimal. It is better to start including anti-tuberculosis drugs from the second week of antiviral treatment.

**Keywords:** chronic viral hepatitis C, tuberculosis, antiviral therapy, pangenotypic regimens, anti-tuberculosis chemotherapy, simultaneous treatment

**For citations:** Ivanova D.A., Romanova E.Yu., Mitrofanova Yu.Yu., Galstyan A.S., Rodina O.V. (2025) Antiviral therapy of hepatitis C in patients with tuberculosis. *Tuberculosis and socially significant diseases.* – Vol. 13, №3. – pp. 25-34 (In Russ.)

<https://doi.org/10.54921/2413-0346-2025-13-3-25-34>

## Актуальность

Туберкулез и вирусный гепатит С являются социально значимыми инфекционными заболеваниями, каждое из которых представляет собой проблему здравоохранения общемирового значения с высокими показателями заболеваемости, распространенности и смертности. Для каждого из этих заболеваний Всемирной организацией здравоохранения намечена стратегия элиминации к 2030 году в качестве цели устойчивого развития; их сочетание несет двойную эпидемическую опасность.

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) – хроническое воспалительное заболевание длительностью более 6 месяцев с преимущественным поражением ткани печени вследствие инфицирования вирусом гепатита С (ВГС, или HCV – hepatitis C virus), которое может привести к тяжелым последствиям – циррозу (ЦП), раку печени (гепатоцеллюлярной карциноме – ГЦК) и летальному исходу [7], обладает серьезными социально-экономическими последствиями. Во всем мире хроническим гепатитом С страдают примерно 50 миллионов человек, ежегодно происходит около 1,0 миллиона новых случаев инфицирования, умирает примерно 250 000 человек [28]. Россия входит в перечень стран с наибольшим бременем гепатита С; по данным ВОЗ 2022 года, инфицировано 5,4% населения (2,7 млн чел.) [28]; по российским данным 2024 года, заболеваемость составляет 34,86 на 100 000 населения [10]. Наиболее эффективным средством против распространения гепатита С в настоящее время является противовирусная терапия. Современные пангенотипные схемы на основе противовирусных препаратов прямого действия позволяют добиться элиминации вируса более чем в 95% в течение 8–12 недель, однако не всегда доступны для пациентов. Национальная стратегия борьбы с ХВГС направлена на увеличение охвата пациентов противовирусной терапией [10].

Заболеваемость туберкулезом (ТБ) в Российской Федерации снижается [10, 31]; в то же время Россия остается в числе стран с наибольшим бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя [31]. Лечение МЛУ ТБ эффективно у 65% российских пациентов (по данным ВОЗ) [31], требует длительной поликомпонентной химиотерапии, которая часто сопровождается нежелательными реакциями на противотуберкулезные препараты, в том числе гепатотоксическими (у 15,6% пациентов) [4].

Коморбидность ХВГС и ТБ представляет собой значимую клиническую проблему. Больные туберкулезом являются группой риска по заболеванию ХВГС [13]; с другой стороны, у больных ХВГС, особенно на стадии цирроза, выше риск заболеть туберкулезом [18, 26, 32]. Взаимосвязь заболеваний обусловлена общими факторами риска (асоциальный образ жизни, потребление психоактивных веществ, иммунная дисфункция) [1, 9]. Согласно данным систематического обзора 2019 года (15 545 пациентов со всего мира, кроме России), распространенность коинфекции HCV у больных ТБ составила 7% (95%ДИ 6–9%) [14], по данным метаанализа I.D. Olaru et al. (2023) – 10,3% (в Европейском регионе ВОЗ – 17,5%), превышая общепопуляционные значения по всему миру; максимальная распространенность отмечена в России [24]. По результатам российских исследований в рамках одного стационара, доля пациентов с хроническим гепатитом С среди больных туберкулезом составляла 14–39% (без коинфекции ВИЧ) и 26–67% (с коинфекцией ВИЧ); более 75% этих пациентов имели маркеры вируса гепатита С и синдром цитолиза на старте противотуберкулезной химиотерапии [2].

У больных с коинфекцией HCV/туберкулез более выражены нарушения специфического иммунитета [16]; чаще отмечается тяжелое течение туберкулезного процесса, ниже эффективность противотуберкулезной химиотерапии [11]; чаще возникают гепатотоксические реакции [3, 8, 21, 22, 27]. По данным метаанализа 2025 года, факт выявления антител к HCV является значимым предиктором лекарственного поражения печени (ЛПП) в ходе химиотерапии (ОШ = 3,35, 95%ДИ 2,23–5,03); при подтвержденной репликации вируса риски возрастают (ОШ = 4,59, 95%ДИ 2,17–9,69) [27].

Ключевым фактором, способным улучшить переносимость лечения и прогноз пациентов с коинфекцией, является противовирусная терапия (ПВТ). Показано, что ее отсутствие в анамнезе является предиктором летального исхода (ОШ = 1,28, 95%ДИ 1,04–1,65) [24]. Благодаря появлению высокоеффективных противовирусных препаратов прямого действия стало возможным одновременное проведение противовирусной и противотуберкулезной терапии. Целевой популяцией для такого подхода в первую очередь являются больные с сочетанием МЛУ ТБ и ХВГС в связи с большей длительностью курса химиотерапии и более высокими рисками отсрочки ПВТ.

Кроме того, проанализированы возможные лекарственные взаимодействия противотуберкулезных и противовирусных препаратов [20]; наименьший риск отмечен при совместном назначении режимов без включения рифампицина (используемых при лечении МЛУ ТБ) и современных схем ПВТ (глекапревир/пибрентасвир, софосбувир/веплатаасвир, софосбувир/даклатаасвир, софосбувир/ледипасвир, элбасвир/гразопревир), среди которых две первые схемы являются пангенотипными, т.е. эффективными независимо от генотипа вируса и не требующими его обязательного тестирования. Преимущества одновременного этиотропного лечения МЛУ ТБ и ХВГС стали причиной публикации оперативного сообщения ВОЗ (Co-administration of treatment for drug-resistant tuberculosis and hepatitis C: rapid communication) в апреле 2024 года [29]; этому направлению посвящен раздел руководства ВОЗ по лечению туберкулеза 2025 года [30]. Доказательная база ограничена опытом использования у 23 пациентов из 6 центров в 4 странах [19, 25]; в сообщении указано, что необходимы дальнейшие исследования. Опыт противовирусной терапии ХВГС на фоне курса химиотерапии ТБ в России отсутствует (публикаций не обнаружено).

### Цель исследования

Оценка эффективности и безопасности совместного назначения противотуберкулезной и противовирусной терапии у больных с сочетанием ХВГС и ТБ органов дыхания.

### Материалы и методы

На базе стационаров Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (далее «ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ») проведено наблюдательное исследование (проспективное с ретроспективной когортой), в которое включали больных ТБ в сочетании с ХВГС, зарегистрированных на курс химиотерапии по режиму ЛУ ТБ в период 2020–2024 годов. Критериями включения являлись: 1) возраст 18 лет и старше; 2) установленный диагноз туберкулеза органов дыхания; 3) установленный диагноз ХВГС (согласно клиническим рекомендациям [7]). Критериями невключения – цирроз печени класса C по шкале Child-Turcotte-Pugh, ВИЧ-инфекция, коинфекция HBV/HCV, беременность и лактация; критерием исключения – период наблюдения менее 8 недель вследствие отрыва от лечения и других причин, активное злоупотребление алкоголем и/или другими психоактивными веществами в период химиотерапии.

В скрининг было включено 66 пациентов, из них 78,8% (52 человека) вошли в исследование. Курс ПВТ во время интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии был назначен всего 8 пациентам. Еще три человека получили ПВТ до нача-

ла химиотерапии (в период, предшествующий верификации активного ТБ процесса). Пациенты группы сравнения (ретроспективная когорта, 41 человек) не получали ПВТ ни до, ни во время всего курса химиотерапии.

В связи с малым объемом групп (соответствующим серии случаев) в таблице 1 представлены характеристики каждого из пациентов проспективной группы, получавших одновременно ПВТ и химиотерапию туберкулеза. Обращает на себя внимание неоднородность группы, наличие цирроза печени и внепеченочных осложнений HCV-инфекции у одного из пациентов. У всех пациентов на момент начала ПВТ отмечены активная репликация вируса и клинико-биохимические симптомы активности гепатита, в первую очередь синдром цитолиза разной степени выраженности, с повышением аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ) в 2–10 раз выше верхней границы нормы (2–10 N). Противотуберкулезная терапия на этот момент не проводилась у шести пациентов (у трех еще не была начата, у трех была прекращена три недели назад и более в связи с нарастанием цитолиза); еще два пациента получали модифицированную схему с включением трех противотуберкулезных препаратов с относительно низким риском гепатотоксического действия (моксифлоксацин, линезолид, теризидон; левофлоксацин, циклосерин, линезолид).

Режимы химиотерапии формировали согласно действующим клиническим рекомендациям, с учетом спектра ЛУ возбудителя и сопутствующей патологии; при назначении ПВТ у больных с лекарственно-чувствительным туберкулезом режим химиотерапии был модифицирован (исключались рифампицин и его производные, а также пиразинамид у 7 из 8 больных); избегали назначения омепразола, карбамазепина, фенитоина и статинов, для минимизации риска лекарственных взаимодействий ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)).

Перед назначением ПВТ все пациенты были осмотрены врачом-инфекционистом; решение о назначении препаратов на фоне противотуберкулезной химиотерапии осуществлялось коллегиально, после получения информированного согласия пациента.

При назначении ПВТ одновременно с противотуберкулезной химиотерапией выбирали пангенотипные схемы с оптимальным профилем безопасности. С учетом кардиологических (сопутствующая сердечно-сосудистая патология, сочетание нескольких кардиотоксических ПТП в режиме) и нефрологических (хроническая болезнь почек) рисков необходимо получить максимальный результат в минимальные сроки у 5 пациентов, не имеющих цирроз печени, назначали схему глекапревир + пибрентасвир в течение 8 недель; два пациента получали софосбувир и даклатаасвир в течение 12 недель (у обоих имел место лекарственно-чувствительный туберкулез, отсутствовали признаки цирроза печени и внепеченочные проявления HCV-инфекции, опыт ПВТ в прошлом,

Таблица 1 • Table 1

№ п/п	Пол Gender	Возраст Age	Диагноз HCV HCV diagnosis	РНК, МЕ/мл RNA, IU/ml	Степень фиброза* Degree of fibrosis*
1	М	31	Хронический вирусный гепатит С, фаза репликации Chronic viral hepatitis C, replication phase	1315718,0	Не определена • Not defined (APRI=1,19, Fib-4=1,55)
2	М	44	Хронический вирусный гепатит С, фаза репликации Chronic viral hepatitis C, replication phase	100145,2	F3-F4 (APRI=1,63, Fib-4=2,53)
3	Ж • F	31	Хронический вирусный гепатит С, фаза репликации Chronic viral hepatitis C, replication phase	863280,0	F3 (APRI=3,65, Fib-4=4,00)
4	М	60	Цирроз печени смешанной этиологии (в исходе ХВГС, НАЖБП), класс В по Чайлд-Пью. HCV-ассоциированный гломерулонефрит. ХБП С3а Cirrhosis of the liver of mixed etiology (in the outcome of HCV, NAFLD), Child-Pugh class B. HCV-associated glomerulonephritis. CKD C3a	1000000,0	F4 (APRI=1,86, Fib-4=9,49)
5	М	47	Хронический вирусный гепатит С, фаза репликации Chronic viral hepatitis C, replication phase	260000,0	Не определена • Not defined (APRI=1,32, Fib-4=1,67)
6	М	57	Хронический вирусный гепатит С, фаза репликации, высокой степени биохимической активности Chronic viral hepatitis C, replication phase, high degree of biochemical activity	487770,0	F3 (APRI=2,35, Fib-4=2,73)
7	М	44	Хронический вирусный гепатит С, фаза репликации Chronic viral hepatitis C, replication phase	6052,0	Не определена • Not defined (APRI=1,29, Fib-4=2,03)
8	М	48	Хронический вирусный гепатит С, фаза репликации Chronic viral hepatitis C, replication phase	н/д • n/d	Нет • No (APRI=0,33, Fib-4=0,73)

\* По индексам неинвазивной оценки (APRI, Fib-4) • \* According to noninvasive assessment indices (APRI, Fib-4).

сопутствующие заболевания сердца, почек, а также необходимость приема противосудорожных препаратов). Еще один пациент с циррозом печени класса В и HCV-ассоциированным гломерулонефритом получал софосбувир и велпатаасвир в течение 12 недель.

Контроль эффективности ПВТ осуществляли согласно клиническим рекомендациям; оценивали динамику уровня трансамина и других показателей биохимического и клинического анализов крови (исходно и на фоне приема препаратов, не реже чем раз в 2 недели); до и после завершения курса (12 недель) проводили УЗИ органов брюшной полости, рассчитывали значения неинвазивных индексов фиброза (APRI, Fib-4) в качестве альтернативы фиброэластометрии; после завершения курса (12 недель) оценивали наличие репликации вируса на

основе качественного анализа на РНК ВГС в сыворотке крови. У трех пациентов, получивших ПВТ до начала химиотерапии туберкулеза, назначались противовирусные препараты прямого действия (глекапревир + пибрентасвир, дасабувир + омбитасвир + паритапревир), с достижением устойчивого вирусологического ответа к моменту выявления активного туберкулеза.

В группе сравнения преобладали мужчины трудоспособного возраста (35 из 41 чел., 84,5%), в возрасте от 27 до 64 лет (медиана 49 лет, ИКР 40,5–55 лет), с различными клиническими формами ТБ органов дыхания (у 13 (34,1%) – инфильтративный туберкулез, у 8 (19,5%) – диссеминированный, по 5 человек (12,2%) – фиброзно-кавернозный и цирротический, у трех (7,3%) – туберкулемы); у 7 (17,1%) пациентов выявлены внелегочные локализации про-

Год выявления ХВГС Year of detection of HVC	Опыт ПВТ AVT Experience	Год выявления ТБ Year of TB detection	Клиническая форма туберкулеза The clinical form of tuberculosis	ЛУ МБТ MD MBT	Схема лечения в период ПВТ Treatment regimen during the AVT period
2022	Нет • No	2023	Инфильтративный туберкулез верхних долей обеих легких, МБТ (-), ДНК МБТ+ Infiltrative tuberculosis of the upper lobes of both lungs, MBT (-), MBT DNA+	Пре-ШЛУ Pre-XDR	BqMfxCsDIm
2017	Нет • No	2024	Инфильтративный туберкулез S1, S2, S6 левого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+) Infiltrative tuberculosis S1, S2, S6 of the left lung in the phase of decay and infection, MBT (+)	МЛУ MDR	BqLzdMfxTrdCfz
2023	Нет • No	2023	Туберкулезный менингоэнцефалит, активная фаза, тяжелое течение, ДНК МБТ (+) в ликворе. Милиарный туберкулез легких, МБТ (-) Tuberculous meningoencephalitis, active phase, severe course, MBT (+) DNA in cerebrospinal fluid. Miliary pulmonary tuberculosis, MBT (-)	Нет • No	LzdLfxCsAm
2019	Да • Yes	2024	Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+) Infiltrative tuberculosis of the upper lobe of the right lung in the phase of decay and insemination, MBT (+)	Нет • No	LzdTrdMfxMpmE
2024	Нет • No	2024	Множественные туберкуломы верхней доли левого легкого в фазе инфильтрации и обсеменения, МБТ (+) Multiple tuberculomas of the upper lobe of the left lung in the phase of infiltration and infection, MBT (+)	Нет • No	LfxTrdEH
1982	Нет • No	2025	Множественные туберкуломы правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+) Multiple tuberculomas of the right lung in the phase of decay and insemination, MBT (+)	Нет • No	MfxTzdPASH
2024	Нет • No	2025	Инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+) Infiltrative tuberculosis of the upper lobe of the right lung in the phase of decay and insemination, MBT (+)	Нет • No	LfxLzdCsPtoCm
2022	Нет • No	2025	Инфильтративный туберкулез S1, S2, S3, S6 обоих легких, МБТ (-) Infiltrative tuberculosis S1, S2, S3, S6 of both lungs, MBT (-)	Нет • No	LfxEZH

цесса (с поражением мочеполовой и костно-суставной систем). Бактериовыделение на момент начала курса химиотерапии зарегистрировано у 26 человек (63,4%), МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя – у 28 (68,3%); 34 (82,9%) имели более двух значимых коморбидных заболеваний.

Следует отметить преобладание среди всех больных туберкулезом с ХВГС, включенных в исследование, лиц с анамнезом употребления психоактивных веществ (22 человека, 43,1%), в том числе 16 человек (34,1%) с признаками алкогольной зависимости (трое из них получали ПВТ). Все они в период интенсивной фазы химиотерапии находились в круглосуточном стационаре, в условиях, исключающих употребление.

У всех больных проводили мониторинг эффективности и безопасности противотуберкулезной химиотерапии на ос-

нове результатов регулярного клинико-лабораторного и инструментального обследования в соответствии с клиническими рекомендациями.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Excel и IBM SPSS Statistics 25,0, методов описательной и непараметрической статистики. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

У всех восьми пациентов (100%), получавших ПВТ прямого действия во время химиотерапии, получен вирусологический ответ (прекращение репликации вируса по данным определения РНК в сыворотке крови). Уже через 3 дня от начала приема противовирусных препаратов у всех пациентов отмечено

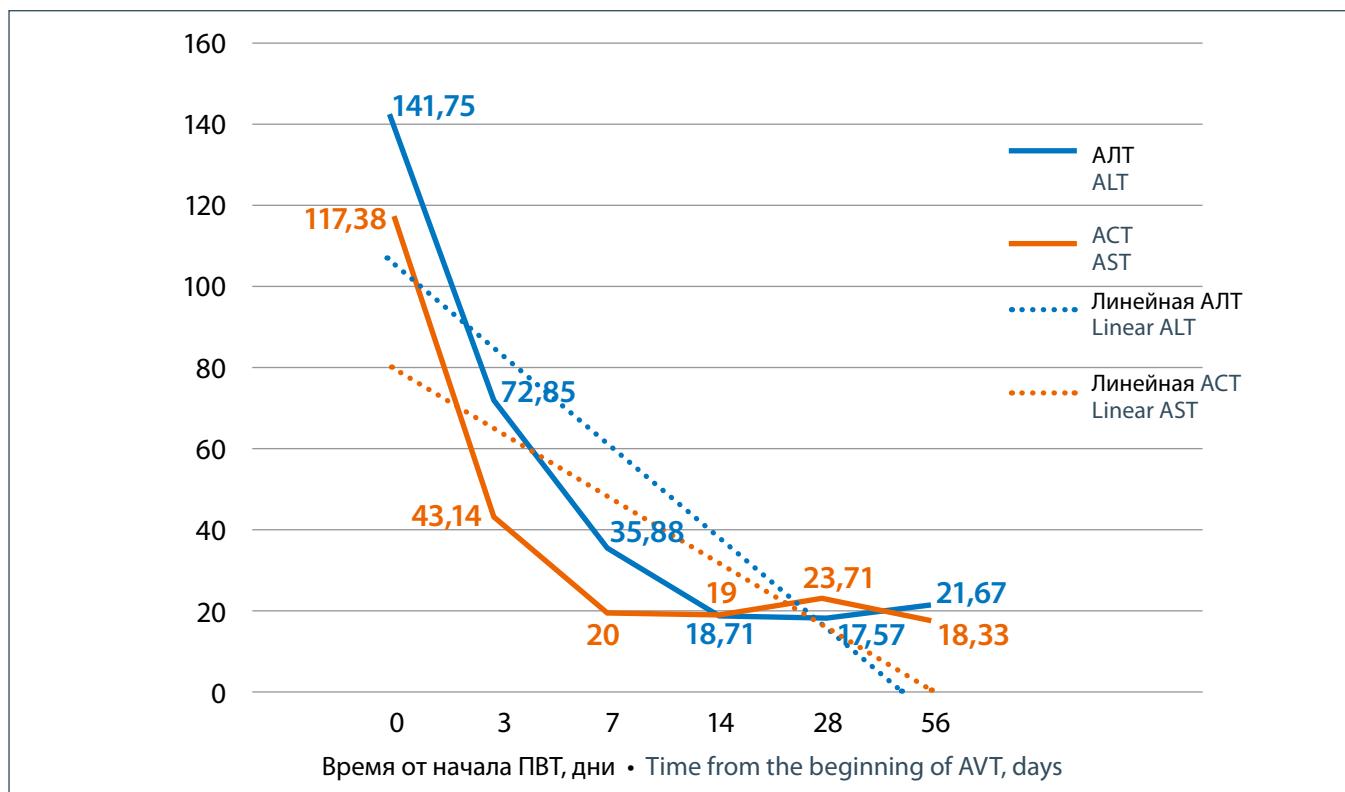


Рисунок 1. Динамика средних сывороточных концентраций аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (ед./л) на фоне симультанной противовирусной и противотуберкулезной терапии у восьми пациентов.

Пунктиром показан линейный прогноз

Figure 1. Dynamics of average serum concentrations of alanine and aspartic transaminases (units/L) on the background of simultaneous antiviral and antituberculous therapy in eight patients. The dotted line shows a linear forecast

значимое снижение трансаминаз ( $< 2N$ ), через 7 дней – их полная нормализация (см. рис. 1), что позволило назначить оптимальный режим химиотерапии (или расширить его у пациентов, получавших ранее неполную схему) и в дальнейшем эффективно завершить курс лечения. В режим лечения у четырех пациентов были успешно и без негативных последствий включены препараты с риском гепатотоксичности (протионамид, ПАСК, у одного – пиразинамид, у трех – изониазид с коррекцией дозы с учетом типа ацетилирования). У пациента с циррозом печени и HCV-ассоциированным гломерулонефритом на фоне ПВТ отмечены стабилизация состояния, полное купирование остронефритического и частичная ремиссия нефротического синдрома.

Все пациенты отмечали хорошую переносимость терапии; за время приема противовирусных препаратов у двух из восьми пациентов отмечены легкие нежелательные реакции в виде транзиторной эозинофилии 7–10% (у одного в сочетании с локальной сыпью), отнесенные к побочному действию капреомицина (вероятная связь по шкале Наранжо).

Проведен сравнительный анализ частоты гепатотоксических реакций (симптомов лекарственного поражения печени, ЛПП) у больных ретроспективной когорты и тех, кто получал ПВТ в интенсивной фазе (учитывали реакции, развившиеся в

период от приема первой дозы ПВТ до завершения курса лечения туберкулеза). В группе ПВТ гепатотоксические реакции отсутствовали, в то время как в ретроспективной когорте развивались у 61,0% пациентов ( $p < 0,001$ ). Такая же картина отмечена при объединении пациентов, получивших ПВТ в интенсивной фазе и до назначения противотуберкулезной химиотерапии; все 11 человек завершили курс противотуберкулезной химиотерапии без эпизодов повышения трансаминаз и других признаков повреждения печени. Проведение ПВТ, таким образом, способствовало предотвращению ЛПП и прогрессированию поражения печени на фоне лечения туберкулеза.

С учетом того, что активность ХВГС в ретроспективной когорте значительно варьировала (25 больных начинали терапию с нормальными показателями биохимического анализа), в то время как все пациенты, получавшие ПВТ в интенсивной фазе, имели исходно повышенный уровень трансаминаз, из ретроспективной когорты отобрали 16 человек с исходными признаками клинико-лабораторной активности гепатита (АЛТ и/или АСТ не менее  $2N$ ). Частота ЛПП у этих пациентов составила 100% (у всех отмечен рост трансаминаз не менее чем на 50% от исходного уровня, в том числе с появлением клинических симптомов гепатита и лабораторных признаков нарушения функции печени). Частота ЛПП в группах больных,

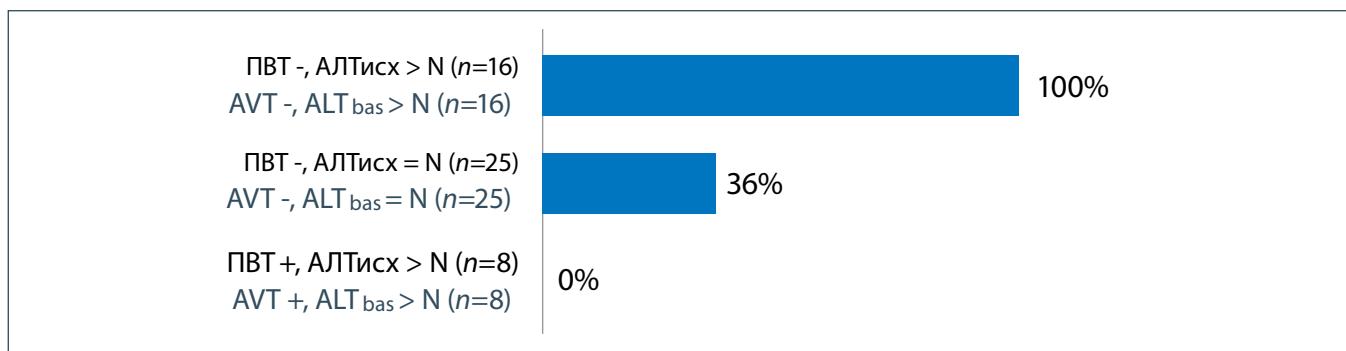


Рисунок 2. Частота лекарственного поражения печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии у больных с коинфекцией туберкулез/хронический вирусный гепатит С, получивших и не получивших противовирусную терапию, в зависимости от стартового уровня трансаминаз. ПВТ – противовирусная терапия, АЛТ<sub>исх</sub> – исходный уровень аланиновой трансаминазы

Figure 2. The frequency of drug-induced liver damage on the background of anti-tuberculosis chemotherapy in patients with tuberculosis/chronic viral hepatitis C coinfection who received and did not receive antiviral therapy, depending on the initial level of transaminases. AVT – antiviral therapy, ALT<sub>bas</sub> – baseline level of alanine transaminase

получавших и не получавших ПВТ в зависимости от стартового уровня трансаминаз, представлена на рисунке 2.

Как видно на рисунке, среди больных ретроспективной когорты, начавших противотуберкулезную терапию с нормальными показателями печеночных тестов, частота ПЛП составила 36,0% (95%ДИ 20,2–55,6%); межгрупповые различия статистически значимы ( $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ).

Была проанализирована также эффективность лечения туберкулеза в группах по результатам общего курса лечения, согласно действующим клиническим рекомендациям. Результаты сравнения представлены на рисунке 3. Очевидно, что у получивших ПВТ эффективность лечения была более высокой; статистически значимые различия получены при сравнении доли эффективно пролеченных больных в ретроспективной когорте и у всех 11 пациентов, получивших ПВТ до или во время химиотерапии ( $p = 0,03$  по критерию  $\chi^2$ ). Получена

информация о трех летальных исходах: смерть двух больных ретроспективной когорты с пре-ШЛУ ТБ наступила в стационаре (одного – от осложнений сопутствующей патологии, другого – от прогрессирующего туберкулеза); еще один пациент с циррозом печени, поражением почек и сахарным диабетом, получивший ПВТ, скончался уже после завершения основного курса лечения (на амбулаторном этапе) от осложнений хронической почечной недостаточности. Примечательно, что доля больных, досрочно прервавших курс лечения туберкулеза, была сопоставимой в сравниваемых группах. В группе одновременного лечения только одна пациентка с генерализованным туберкулезом досрочно прервала курс химиотерапии, получив не менее 150 суточных доз противотуберкулезных препаратов; к моменту прерывания отмечена выраженная положительная динамика в виде регресса неврологической симптоматики и лучевых признаков поражения легких и

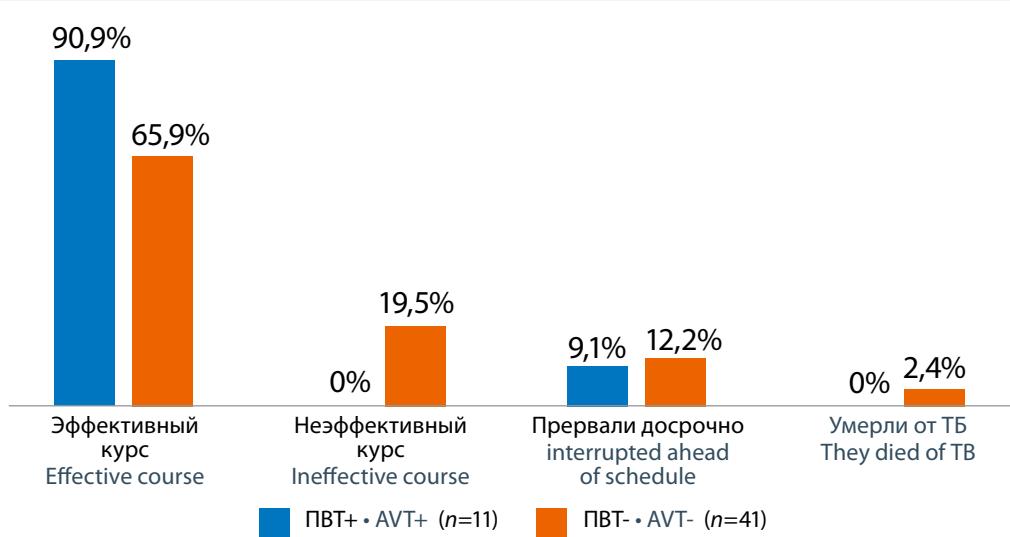


Рисунок 3. Исходы курса противотуберкулезной химиотерапии у больных с коинфекцией туберкулез/хронический вирусный гепатит С в зависимости от проведения противовирусной терапии. ПВТ – противовирусная терапия

Figure 3. Outcomes of the course of anti-tuberculosis chemotherapy in patients with tuberculosis/chronic viral hepatitis C coinfection, depending on antiviral therapy. AVT – antiviral therapy

головного мозга, частичной санации ликвора.

### Обсуждение

Проведенное исследование представляет собой первый в России анализ опыта сочетанной этиотропной терапии туберкулеза и ХВГС у больных без ВИЧ-инфекции, независимо от типа устойчивости возбудителя. Полученные результаты представляют ценность и в международном масштабе с учетом небольшого числа случаев подобной симультантной терапии, ставших основой для рекомендаций ВОЗ [30].

Следует отметить эффективность противовирусной терапии ХВГС с достижением вирусологического ответа в 100% случаев. У всех пациентов уже к концу первой недели терапии нормализовался уровень трансамина, что позволило сформировать адекватный режим химиотерапии туберкулеза. Трансаминазы, а также ряд других печеночных тестов оставались в пределах референсных значений до завершения курса лечения туберкулеза. Аналогичные результаты (с вирусологическим ответом в 95–100% случаев) представлены в публикациях N. Melikyan et al. (2021), I.D. Olaru (2024) и J. Janseen et al. (2025), что подтверждает эффективность современных схем прямой противовирусной терапии у больных ТБ независимо от характера и тяжести сопутствующей патологии [19, 23, 25].

Элиминация НСВ как значимой коинфекции способствовала повышению эффективности лечения туберкулеза, что согласуется с ранее полученным опытом зарубежных коллег [15, 19]. Несомненно, на показатели эффективности химиотерапии оказывал влияние целый ряд факторов, кроме ХВГС; тем не менее тенденция очевидна. В ее основе – предупреждение ЛПП и связанных с ним перерывов в лечении, возможность назначения адекватного режима химиотерапии, что предполагает не только клинический, но и экономический эффект от дальнейшего внедрения подобной стратегии сочетанной терапии в Российской Федерации. Следует отметить, что использование пангенотипных схем предполагает сокращение затрат на диагностические исследования. Возможность излечения сразу двух инфекций в течение одного курса наиболее вос требована при исходной клинико-биохимической активности гепатита, а также среди социально дезадаптированных групп населения, с высоким риском распространения возбудителей.

Наиболее важным результатом является подтвержденная безопасность сочетанной терапии. Отсутствие значимых НР было обеспечено: а) назначением наиболее безопасных препаратов прямого противовирусного действия; б) модификацией режимов противотуберкулезной химиотерапии и состава терапии сопровождения с целью снижения рисков ле-

карственных взаимодействий и гепатотоксического действия; в) проведением симультантной терапии в условиях стационара, с возможностью тщательного клинико-лабораторного контроля безопасности и приверженности больных к соблюдению рекомендаций по лечению.

Основным ограничением исследования является малое число пациентов, получивших ПВТ (объем выборки соответствует скорее описанию серии случаев). Кроме того, исследование имеет наблюдательный характер с отсутствием строгих критериев отбора, неоднородность выборки, достаточно высокую долю больных с поражением печени смешанного (вирусно-алкогольного) генеза. Известно, что такое сочетанное поражение характерно для больных коинфекцией ХВГС/туберкулез [2, 5]. Назначение ПВТ проводилось не случайным образом: в каждом случае оно было продиктовано клинической потребностью (сохранение синдрома цитолиза, невозможность развернуть полноценную химиотерапию), с тщательной оценкой рисков, в том числе некомпетентности пациента. Все это свидетельствует о максимальной приближенности результатов к условиям реальной клинической практики, позволяет транслировать накопленный опыт для лечения таких же пациентов в других противотуберкулезных учреждениях.

В целом полученные результаты способствуют увеличению доказательной базы одновременного этиотропного лечения двух социально значимых коинфекций, свидетельствуют об эффективности и безопасности такого подхода и имеют важное прикладное значение.

### Заключение

Совместное применение ПВТ и современных схем химиотерапии туберкулеза является безопасным и эффективным. Оптимальными у больных ТБ без опыта ПВТ и цирроза печени являются пангенотипные схемы лечения на основе препаратов прямого противовирусного действия. При стартовом повышении трансамина оптимально сначала начать противовирусную терапию, включение ПТП начать со второй недели лечения.

При назначении ПВТ необходима модификация режима химиотерапии с исключением рифампицина из схем лечения лекарственно-чувствительного и изониазид-резистентного туберкулеза; нежелательно назначение пиразинамида, особенно у пациентов с признаками формирования цирроза печени; при назначении изониазида оптимальна коррекция дозы с учетом типа ацетилирования. Кроме того, на период проведения ПВТ может потребоваться коррекция терапии сопровождения с учетом риска лекарственных взаимодействий.

### Литература

1. Азовцева О.В., Пантелейев А.М., Карпов А.В. и др. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции ВИЧ, туберкулеза и вирусного гепатита // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9. – № 5–6. – С. 787–799. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-787-799

2. Асратян А.А., Соловьев Д.В., Родина О.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности гепатитов В и С у больных туберкулезом легких // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 6 (73). – С. 20–27.
3. Данцев В.В., Мучаидзе Р.Д., Левина Л.Р. и др. Влияние инфекции, вызванной вирусами гепатитов В и С, на характеристики гепатотоксических реакций у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 7. – С. 26–30. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-26-30>
4. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В. и др. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 1. – С. 5–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15>
5. Кабуров Б.Р., Ягафарова Р.К. Вирусные поражения печени у больных туберкулезом в современных эпидемических условиях // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 61–62
6. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 2024 / М-во здравоохранения Рос. Федерации: электронный документ [www.menzdrav.gov.ru]. – URL: cr.menzdrav.gov.ru
7. Клинические рекомендации. Хронический вирусный гепатит С. 2021–2023 / М-во здравоохранения Рос. Федерации: электронный документ [www.menzdrav.gov.ru]. – URL: cr.menzdrav.gov.ru
8. Кукурика А.В., Васильева И.А. Риск развития лекарственно-индуцированного поражения печени у пациентов с туберкулезом легких и хроническими вирусными гепатитами: систематический обзор и метаанализ // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 86–93. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2024-13-2-86-93>
9. Нечаев В.В., Иванов А.К., Сакра А.А. и др. Хронические вирусные гепатиты, туберкулез и ВИЧ-инфекция как сочетанные заболевания: от теории к практике // Журн. инфектологии. – 2017. – Т. 9. – № 4. – С. 126–132. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-4-126-132>
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М., 2025. – 424 с.
11. Оськин Д.Н., Филиппов Е.В. Роль вирусных гепатитов В и С в развитии неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших туберкулез // Эксперимент и клин. гастроэнтерология. – 2022. – Т. 206. – № 10. – С. 25–31.
12. Юнатов Ю.Г., Дмитраченко Т.И., Кучко И.В. Вирусный гепатит С у пациентов с туберкулезом органов дыхания // Клин. инфектология и паразитология. – 2022. – Т. 11. – № 3. – С. 255–263
13. Amoori N., Cheraghian B., Amini P., Alavi S.M. Risk of hepatitis C virus infection in tuberculosis patients: a systematic review and meta-analysis // Iran J. Public Health. – 2024. – Vol. 53, № 11. – P. 2451–2461. doi: 10.18502/ijph.v53i11.16947
14. Behzadifar M., Heydarvand S., Behzadifar M., Bragazzi N.L. Prevalence of hepatitis C virus in tuberculosis patients: a systematic review and meta-analysis // Ethiop. J. Health Sci. – 2019. – Vol. 29, № 1. – P. 945–956. doi: 10.4314/ejhs.v29i1.17
15. Chua A.P., Lim L.K., Gan S.H. et al. The role of chronic viral hepatitis on tuberculosis treatment interruption // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2018. – Vol. 22, № 12. – P. 1486–1494. doi: 10.5588/ijtd.18.0195
16. El-Mokhtar M.A., Elgendi S.G., Eldin A.S. et al. Hepatitis C virus affects tuberculosis-specific T cells in HIV-negative patients // Viruses. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 101. doi: 10.3390/v12010101
17. Feleke B.E., Feleke T.E., Adane W.G., Girma A. Impacts of hepatitis B and hepatitis C co-infection with tuberculosis, a prospective cohort study // Virol. J. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 113. doi: 10.1186/s12985-020-01385-z
18. Ilham A.F., Andini S.R., Afladchia H.L. et al. Risk factors for viral hepatitis in pulmonary tuberculosis patients undergoing treatment: a systematic review and meta-analysis // Narra J. – 2024. – Vol. 4, № 3. – P. e1242. doi: 10.52225/narra.v4i3.1242
19. Jansen van Vuuren J., Crocker-Buque T., Berry C. et al. Prevalence, treatment, and outcomes of hepatitis C in an MDR/RR-TB trial cohort // PLOS Glob. Public Health. – 2024. – Vol. 4, № 9. – P. e0003057. doi: 10.1371/journal.pgph.0003057
20. Kempker R.R., Alghamdi W.A., Al-Shaer M.H. et al. A pharmacology perspective of simultaneous tuberculosis and hepatitis C treatment // Antimicrob. Agents Chemother. – 2019. – Vol. 63, № 12. – P. e01215–19. doi: 10.1128/AAC.01215-19
21. Kim W.S., Lee S.S., Lee C.M. et al. Hepatitis C and not hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury // BMC Infect. Dis. – 2016. – Vol. 16. – P. 50. doi: 10.1186/s12879-016-1344-2
22. Lomtadze N., Kupreishvili L., Salakaia A. et al. Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e83892. doi: 10.1371/journal.pone.0083892
23. Melikyan N. et al. Concomitant treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals and multidrug-resistant tuberculosis is effective and safe // Open Forum Infect. Dis. – 2021. – Vol. 8, № 2. – P. ofaa653. doi: 10.1093/ofid/ofaa653
24. Olaru I.D., Beliz Meier M., Mirzayev F. et al. Global prevalence of hepatitis B or hepatitis C infection among patients with tuberculosis disease: systematic review and meta-analysis // EClinical Medicine. – 2023. – Vol. 58. – P. 101938 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101938>
25. Olaru I.D., Beliz Meier M., Schumacher S.G. et al. Co-administration of treatment for drug-resistant TB and hepatitis C // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2023. – Vol. 27. – P. 66–68. <https://doi.org/10.5588/ijtd.22.0403>
26. Thulstrup A.M., Mølle I., Svendsen N., Sørensen H.T. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population-based study // Epidemiol. Infect. – 2000. – Vol. 124, № 2. – P. 221–225. doi: 10.1017/s0950268899003593
27. Wei X., Cai R., Wu X. et al. Risk of drug-induced liver injury in chronic hepatitis C and tuberculosis co-infection: a systematic review and meta-analysis // BMC Infect. Dis. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. 1566. doi: 10.1186/s12879-025-12005-y

28. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment and care. – Geneva: World Health Organization; 2025. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240107243>
29. WHO. Co-administration of treatment for drug-resistant tuberculosis and hepatitis C. Rapid Communication. Geneva: World Health Organization; 2024. <https://doi.org/10.2471/B09017>
30. WHO Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries / Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – Geneva: World Health Organization, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>
31. WHO. Global Tuberculosis Report 2025. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2025>.
32. Wu P.H., Lin Y.T., Hsieh K.P. et al. Hepatitis C virus infection is associated with an increased risk of active tuberculosis disease: a nationwide population-based study // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94, № 33. – P. e1328. doi: 10.1097/MD.0000000000001328

### Об авторах

**Иванова Диана Александровна** – ученый секретарь, врач-фтизиатр, врач-терапевт ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доктор медицинских наук

107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 269-14-10

e-mail: d-ivanova@list.ru

**Романова Елена Юрьевна** – врач-инфекционист туберкулезного легочного отделения № 4 Клиники № 2, главный внештатный специалист инфекционист ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (499) 268-25-20

e-mail: docavgust@yandex.ru

**Митрофанова Юлия Юрьевна** – редактор отдела эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 269-14-10

e-mail: yuyumit@yandex.ru

**Галстян Армине Сергеевна** – врач-фтизиатр, заведующая туберкулезным легочным отделением Клиники № 1 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (499) 268-00-05

e-mail: armik2205@gmail.com

**Родина Ольга Викторовна** – врач-фтизиатр, заведующая туберкулезным легочным отделением Клиники № 2 ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Барболина, д. 3

Тел. +7 (499) 268-25-20

e-mail: o.v.rodina179@mail.ru



**Р-ФАРМ**  
Инновационные  
технологии  
здравья

**иннова-  
ционные  
технологии  
здравья**



Делаем современные  
методы лечения  
доступнее с 2001 года

**Собственные разработки  
и продукты для  
импортозамещения**

**Масштабное  
биотехнологическое  
производство**

**Партнерство с ведущими  
научными центрами**

**Представительства  
в России и за рубежом**

**10 000+** **24**  
единиц продукции

года на рынке

**5 000+** **11**  
высококвалифицированных  
сотрудников

производственных  
площадок

**Группа компаний «Р-Фарм» –  
один из лидеров инновационных  
технологий здоровья**

«Р-Фарм» предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве и коммерциализации лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

[rpharm.ru](http://rpharm.ru)



**Р-ФАРМ**  
Инновационные  
технологии  
здравья

Реклама АО «Р-Фарм»  
[rpharm.ru](http://rpharm.ru)