

# Лактат-ацидоз у пациентов с циррозом на фоне гепатита С, получающих комбинированное лечение рибавирином и софосбувиром

Martin-Walter Welker<sup>1,\*</sup>, Stefan Luhne<sup>1</sup>, Christian M. Lange<sup>1</sup>, Johannes Vermehren<sup>1</sup>, Harald Farnik<sup>1</sup>, Eva Herrmann<sup>2</sup>, Tania Welzel<sup>1</sup>, Stefan Zeuzem<sup>1</sup>, Christoph Sarrazin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Germany;

<sup>2</sup> Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung, Goethe Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Germany

См. редакционную статью Jay H. Hoofnagle

**Актуальность и цели.** Противовирусная терапия на основе софосбувира без интерферона- $\alpha$  стала методом выбора у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС). Однако о безопасности одновременного применения двух нуклеозидных ингибиторов полимеразы у пациентов с выраженным циррозом на фоне ХГС известно мало. В настоящей статье мы сообщаем о частоте лактат-ацидоза, связанного с острой декомпенсацией хронической печеночной недостаточности на фоне лечения рибавирином и софосбувиром.

**Методы.** 35 пациентов с ХГС и выраженным фиброзом, компенсированным циррозом и декомпенсированным циррозом без трансплантации печени или после нее по-

лучали противовирусную терапию на основе софосбувира в сочетании с рибавирином или без него. Нежелательные явления, включая лактат-ацидоз ( $\text{pH} < 7,35$ , лактат  $> 20$  мг/дл), фиксировались в течение 24 нед. до и во время противовирусной терапии (в среднем  $18 \pm 11$  нед.). Эффективность определяли путем оценки сывороточного уровня РНК HCV.

**Результаты.** Мы наблюдали тяжелые нежелательные явления у 15 (43 %) из 35 пациентов до (24 нед.) и у 12 (34 %) из 35 пациентов во время противовирусной терапии; большая часть из них была связана с острой декомпенсацией хронической печеночной недостаточности. Лактат-ацидоз имел место у 5 (14 %) из 35 пациентов во время терапии, в то время как до ее начала лактат-ацидоза не наблюдалось. Лактат-ацидоз был связан с декомпенсацией печени, включая почечную недостаточность и инфекции, и был тяжелым ( $\text{pH} < 7,3$ ) у 2 пациентов.

**Выводы.** Противовирусная терапия на основе рибавирина в сочетании с софосбувиром у пациентов с выраженным циррозом на фоне ХГС может сопровождаться развитием лактат-ацидоза. Потенциальными факторами риска могут быть нарушение функции почек и более высокие оценки по MELD и Чайлду—Пью.

© 2015 European Association for the Study of the Liver.

**Ключевые слова:** трансплантация печени, гепатит С, рибавирин, софосбувир, лактат-ацидоз.

Получено 8 мая 2015 г.; получено с поправками 12 ноября 2015 г.; принято в печать 23 ноября 2015 г.; опубликовано онлайн 30 ноября 2015 г.

\*Автор, ответственный за переписку. Адрес: Universitätsklinikum Frankfurt, Medizinische Klinik 1, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main, Germany. Tel.: +49 69 6301 4739.

E-mail: Welker@med.uni-frankfurt.de (M.-W. Welker).

**Сокращения:** ГГТ —  $\gamma$ -глутамилтрансфераза; APRI — индекс отношения АсАТ к количеству тромбоцитов; DCV — даклтасвир; ЕМА — Европейское управление по контролю за лекарственными средствами; FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США; HCV — вирус гепатита С; LDV — ледипасвир; MDRD — модификация рациона при болезнях почек; MELD — модель терминальной стадии заболевания печени; PegIFN — пэгинтерферон; RBV — рибавирин; SD — стандартное отклонение; SMV — симепревир; SOF — софосбувир; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаргатаминотрансфераза; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; МНО — международное нормализованное отношение; НЯ — нежелательное явление; НА — нуклеоз(т)идные аналоги; ПЦР — полимеразная цепная реакция; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТП — трансплантация печени; УВО — устойчивый вирусологический ответ; ХГС — хронический гепатит С.

## Введение

Пациенты с декомпенсированным поражением печени, связанным с хроническим гепатитом С (ХГС), имеют плохой прогноз до и после трансплантации печени (ТП), и при возможности им рекомендуют назначать противовирусную терапию [1–7]. У этих пациентов частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) на противовирусную терапию пэгинтерфероном- $\alpha$  (PegIFN $\alpha$ ) ниже, чем у пациентов с компенсированным поражением печени до ТП [8–10]. Более того, тяжесть поражения печени и сопутствующих заболеваний может быть противопоказанием

к противовирусной терапии на основе PegIFN $\alpha$ . Поэтому пациентам с декомпенсированным циррозом на фоне ХГС и пациентам до и после ТП по поводу ХГС необходимы методы лечения без интерферона. В 2014 г. такие методы стали доступны для лечения ХГС и вне клинических исследований, и с тех пор противовирусная терапия может быть предложена большому количеству больных с выраженным поражением печени.

Софосбувир (SOF) — мощный нуклеотидный аналог (НА), подавляющий полимеразу NS5B вируса гепатита С (HCV) всех генотипов [11–13]. SOF был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским управлением по контролю за лекарственными средствами (EMA) в сочетании с рибавирином (RBV) как первый вариант терапии без интерферона для больных ХГС с противопоказаниями к PegIFN $\alpha$  или без них. В дальнейшем (в 2014–2015 гг.) одобрение FDA и EMA получили еще три противовирусных препарата прямого действия: симепрепир (SMV), даклатасвир (DCV) и ледипасвир (LDV) — для применения в сочетании с SOF без интерферона. Противовирусная терапия на основе SOF у пациентов с выраженным поражением печени стала использоваться до и после ТП во многих центрах.

Несмотря на широкое применение схем терапии без интерферона при ХГС до и после ТП, данных о безопасности все еще немного [14–32]. Для ряда нуклеоз(т)идных ингибиторов для лечения хронического гепатита В и ВИЧ-инфекции, в частности абакавира, клевудина, эмтрицитабина, энтекавира, фиалуридина, ставудина и тенофовира, показана связь с митохондриальной токсичностью [33–42]. В целом вызванная лекарственными средствами митохондриальная токсичность связана с широким спектром клинических проявлений, включая сердечную недостаточность, миопатию, печеночную недостаточность, панкреатит и лактат-ацидоз. Результаты нескольких исследований позволяют предположить, что вероятность развития лактат-ацидоза на фоне лечения НА у пациентов с хроническим гепатитом В зависит от тяжести поражения печени, сопутствующей почечной недостаточности и комбинированной терапии различными НА [33–42]. На сегодня неизвестно, связана ли противовирусная терапия на основе SOF с лактат-ацидозом у пациентов с ХГС и выраженным поражением печени. Мы описываем группу пациентов с выраженным поражением печени, у которых развился лактат-ацидоз на фоне противовирусной терапии на основе SOF и выраженного поражения печени до и после ТП.

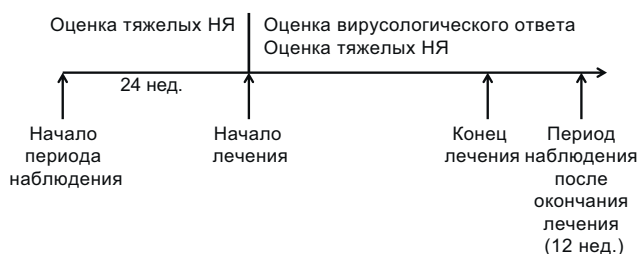
## Пациенты и методы

### Дизайн исследования

В настоящий ретроспективный анализ было включено 35 больных ХГС, получавших лечение на основе SOF. Для того чтобы свести к минимуму риск систематической ошибки, были включены все пациенты с выраженным фиброзом, компенсированным или декомпенсированным циррозом до и после ТП независимо от того, получали ли они лечение в рамках программы использования незарегистрированного препарата при тяжелой патологии или после одобрения SOF в Германии. Доступ к SOF в рамках этих

программ был ограничен пациентами с высоким риском летального исхода и предполагался лишь для небольшого количества пациентов, включенных в это исследование ( $n = 4$ ). Большая часть участников получала SOF после его одобрения. Набор пациентов продолжался с октября 2012 г. по июль 2014 г.

Диагноз ХГС основывался на повторном обнаружении РНК HCV в сыворотке или плазме при количественном исследовании с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией (COBAS TaqMan HCV Test 2.0, Roche Diagnostics GmbH, Германия). Диагноз выраженного фиброза печени и цирроза основывался на гистологических признаках или плотности печени 12,5 кПа и более, которая оценивалась при ультразвуковой эластографии (FibroScan touch 502, Echosens, Германия) [43, 44]. Тяжесть цирроза определяли по индексу отношения уровня аспартатаминотрансферазы (AcAT) к числу тромбоцитов (APRI), оценке по Чайлду—Пью, оценке по MELD (модель терминальной стадии заболевания печени) и клинической картине цирроза, т. е. асцит, печеночной энцефалопатии и наличию варикозного расширения вен пищевода. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) высчитывалась по формуле модификации рациона при болезнях почек (MDRD). Нежелательные явления (НЯ), включая лактат-ацидоз, фиксировались во время противовирусной терапии в начале исследования, на 2, 4, 6, 8, 12-й неделях и затем каждые 4 нед. терапии до конца лечения (средняя длительность лечения —  $18 \pm 11$  нед.) и сравнивались с таковыми у тех же пациентов в течение 24 нед. до начала лечения SOF (рис. 1). Оценка безопасности включала направленное клиническое обследование и биохимические анализы. НЯ считались тяжелыми, если приводили к госпитализации или ее продлению независимо от того, угрожали ли они жизни или развивался рак. Уровень лактата и рН артериальной крови измеряли у всех пациентов с явлениями обострения хронической печеночной недостаточности и лечением в отделении интенсивной терапии. У пациентов с НЯ, не подпадающими под указанные выше критерии, уровень лактата и рН определяли только при тяжелом состоянии по усмотрению лечащего врача. Поскольку исследование имело ретроспективный дизайн, интервал определением уровня лактата и рН и началом клинических проявлений не был оговорен в протоколе исследования. Однако уровень лактата и рН в артериальной крови измеряли всегда во время после поступления пациента в стационар или отделение интенсивной терапии, до предполагаемого эффекта терапевтических вмешательств. Лактат-ацидоз определялся как концентрация лактата в артериальной крови более 20 мг/дл и уровень рН в артериальной крови 6,735 и считался тяжелым при рН < 7,3 [45, 46]. Противовирусная эффективность оценивалась по уровню РНК HCV в крови в начале исследования, на 4-й, 12-й неделях и в конце лечения, а также спустя 4 и по крайней мере 12 нед. после окончания лечения. Все пациенты, участвовавшие в этом исследовании, подписали информированное согласие. Исследование получило одобрение местных комитетов по этике медицинских исследований в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г.



**Рис. 1. Дизайн исследования.** Тяжелые НЯ фиксировались во время противовирусной терапии и сравнивались с таковыми у тех же пациентов в течение 24 нед. непосредственно перед началом терапии.

### Противовирусная терапия

Участники получали различные схемы противовирусной терапии на основе SOF: SOF + PegIFN  $\alpha$ -2a + RBV; SOF + RBV; SOF + SMV  $\pm$  RBV; SOF + DCV  $\pm$  RBV. SOF, DCV и SMV назначались внутрь в суточной дозе 400, 60 и 150 мг соответственно. У пациентов с лактат-ацидозом и пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> во время терапии SOF отменяли и возобновляли, когда лактат-ацидоз разрешался и функция почек восстанавливалась в течение 5 дней. Снижение дозы SOF не допускалось, также не допускались снижение дозы или отмена DCV либо SMV. 4 пациента получали SOF и 7 — DCV по программе использования незарегистрированного препарата при тяжелой патологии (исследования № GS-US-334-0152, A1444-237, A1444-EAP). Данные этих пациентов могут быть частично опубликованы или будут опубликованы в отчетах этих программ. Отметим, что данные пациентов, получавших SOF по программе использования незарегистрированного препарата при тяжелой патологии, не сообщались до одобрения препарата ЕМА.

RBV назначали внутрь, рассчитывая дозу по массе тела, функции почек и уровню гемоглобина. PegIFN  $\alpha$ -2a вводили п/к в дозе 180 мкг/нед. Дозы RBV и PegIFN  $\alpha$ -2a корректировали в зависимости от функции почек, уровня гемоглобина и числа тромбоцитов по решению лечащего врача.

### Генотипирование и количественная оценка РНК HCV

Генотипирование HCV проводилось с помощью набора для обратной гибридизации (Inno LiPA HCV II, Innogenetics, Бельгия) [47]. Уровень РНК HCV в сыворотке измеряли количественным путем с помощью набора для ПЦР с обратной транскрипцией (COBAS TaqMan HCV Test 2.0, Roche Diagnostics GmbH, Германия) [48]; нижняя граница количественного определения — 15 МЕ/мл) в начале исследования, на 4-й, 12-й неделях и в конце лечения, а также через 4 и 12 нед. после его окончания.

### Статистический анализ

Если не указано иное, все критерии были двусторонними, а значения  $p < 0,05$  считались значимыми. Клинические и биохимические характеристики пациентов выражены в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение (SD) или в виде медиан с диапазонами. Корреляцию между двумя переменными вычисляли с помощью критерия Спирмена. При необходимости использовался также критерий  $\chi^2$ , точный критерий Фишера, критерий Краскала—Уоллиса и  $U$ -критерий Манна—Уитни—Уилкоксона.

## Результаты

### Характеристика пациентов

35 пациентов с ХГС и выраженным фиброзом ( $n = 7$ ), циррозом стадии А по Чайлду—Пью ( $n = 16$ ), циррозом стадии В ( $n = 9$ ) или С ( $n = 3$ ) по Чайлду—Пью с ГЦР или без него, включая 8 пациентов после ТП, получали противовирусную терапию на основе SOF (табл. 1). Все больные с выраженным фиброзом принимали SOF, RBV и PegIFN  $\alpha$ -2a. Пациенты с циррозом стадии А по Чайлду—Пью получали SOF + RBV ( $n = 5$ ), SOF + SMV  $\pm$  RBV ( $n = 7$ ) или SOF + DCV  $\pm$  RBV ( $n = 4$ ); пациенты с циррозом стадии В или С по Чайлду—Пью — SOF + RBV ( $n = 7$ ) и SOF + DCV + RBV ( $n = 5$ ) соответственно (см. табл. 1). Лиц с сопутствующим гепатитом В не было; 1 пациент после ТП (№ А) имел сопутствующую ВИЧ-инфекцию. Этот пациент одновременно получал антиретровирусную

терапию в составе ралтегравира, тенофовира и ламивудина. Отметим, что у него не было ни одного эпизода лактат-ацидоза за период наблюдения. Группы пациентов не отличались по возрасту, полу, массе тела, а также по исходной активности сывороточных АлАТ, АсАТ и ГГТ и уровню РНК HCV в крови. Исходные отличия между группами касались наличия асцита, APRI, оценки по MELD, уровня сывороточного билирубина и креатинина, рСКФ, международного нормализованного соотношения (МНО) и числа тромбоцитов (см. табл. 1). У 1 пациента (№ М), получавшего SOF по программе использования незарегистрированного препарата при тяжелой патологии, исходная рСКФ составляла 27 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Проводился тщательный мониторинг функции почек на 4-й и 8-й неделях (рСКФ > 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

### Тяжелые нежелательные явления, ведущие к госпитализации, и лактат-ацидоз до начала противовирусной терапии

В течение заранее установленных 24 нед. до начала противовирусной терапии у 15 (43 %) из 35 пациентов отмечено 45 тяжелых НЯ, но ни одного эпизода лактат-ацидоза (табл. 2). При этом у 7 (16 %) из 45 пациентов имели место инфекционные осложнения, у 22 (49 %) — осложнения со стороны печени (декомпенсация с развитием или усилением асцита, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия), у 5 (11 %) — осложнения со стороны почек.

Во время противовирусной терапии у 12 (34 %) из 35 пациентов возникло 57 тяжелых НЯ; у 5 (14 %) — отмечались эпизоды лактат-ацидоза (медиана [диапазон]: уровень лактата 30 мг/дл [23–61]; рН 7,34 [6,89–7,35]; уровень бикарбоната 24,75 ммоль/л [5,2–25,3]; анионный интервал 9,25 ммоль/л [5,2–19,0]), при этом у 2 пациентов имел место второй эпизод лактат-ацидоза при дальнейшем наблюдении (табл. 3 и 4). У 12 (21 %) из 56 пациентов тяжелые НЯ были представлены инфекционными осложнениями, у 22 (39 %) — осложнениями со стороны печени, у 12 (21 %) — со стороны почек. Эпизоды лактат-ацидоза были связаны с почечной недостаточностью с признаками ( $n = 4$ ) и без ( $n = 3$ ) признаков инфекционных осложнений; лактат-ацидоз признан тяжелым у 2 пациентов (№ I и М) (минимальный рН < 7,3) и легким — у остальных 3 (минимальный рН 7,3–7,35). У больных с лактат-ацидозом были более выраженные цирроз и нарушение функции почек по сравнению с лицами без лактат-ацидоза (табл. 5). На момент диагноза лактат-ацидоза дозы RBV составляли от 200 до 1200 мг/сут (см. табл. 4). Медиана (диапазон) времени между началом исследования и развитием лактат-ацидоза составила 82 дня (13–208). Пациент с ранним началом лактат-ацидоза (№ Р) имел одно тяжелое НЯ (полимиозит) до начала противовирусной терапии и бессобытийное легкое клиническое течение после лечения лактат-ацидоза. Связи между длительностью лечения и развитием лактат-ацидоза не наблюдалось. У 2 пациентов с нетяжелым лактат-ацидозом SOF отменяли до его разрешения, а затем назначали вновь. 1 участник (№ F) прошел полный 24-недельный курс противовирусной терапии без повторных эпизодов

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с выраженным фиброзом, компенсированным и декомпенсированным циррозом и подробности лечения

	Пациенты с выраженным фиброзом (n = 7)	Пациенты с циррозом печени стадии А по Чайлду—Пью (n = 16)	Пациенты с циррозом печени стадий В и С по Чайлду—Пью (n = 12)	
<b>Демографические характеристики</b>				
Возраст, среднее ± SD, лет	57 ± 13	59 ± 8	55 ± 11	p = НЗ
Пол ♀, ♂, n/n	0/7	6/10	1/11	p = НЗ
Индекс массы тела, среднее ± SD, кг/м <sup>2</sup>	28 ± 2	27 ± 5	25 ± 5	p = НЗ
<b>Анамнез</b>				
Трансплантация печени, n (%)	0 (0)	3 (19)	5 (42)	p = 0,23
Сопутствующий гепатит В, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	p = НЗ
Сопутствующая ВИЧ-инфекция, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	p = НЗ
ГЦР в настоящее время или ранее, n (%)	2 (29)	7 (44)	4 (33)	p = НЗ
<b>Оценка фиброза</b>				
Ультразвуковая эластография, медиана (диапазон), кПа	12,9 (8,8–21,1) <sup>a</sup>	22,9 (15,9–60,4)	47,2 (33,0–66,4)	p = 0,01
Асцит, n (%)	0 (0)	3 (19)	7 (58)	p = 0,01 <sup>b</sup>
Оценка по Чайлду—Пью, медиана (диапазон)	НП	5 (5–6)	8 (7–11)	p < 0,01
Оценка по MELD, медиана (диапазон)	8 (6–11)	8 (6–13)	15 (10–25)	p < 0,01
APRI, среднее ± SD	0,7 ± 0,3	1,8 ± 1,8	3,8 ± 2,7	p < 0,01
<b>Биохимические показатели</b>				
Билирубин, среднее ± SD, мг/дл	1,3 ± 1,5	1,0 ± 0,5	3,2 ± 1,6	p < 0,01
АсАТ × ВГН, среднее ± SD	2,02 ± 0,90	2,13 ± 1,23	3,32 ± 2,07	p = НЗ
АлАТ × ВГН, среднее ± SD	3,1 ± 2,27	1,90 ± 1,12	1,8 ± 1,14	p = НЗ
ГГТ × ВГН, среднее ± SD	3,06 ± 2,76	2,88 ± 2,54	3,28 ± 1,90	p = НЗ
Сывороточный креатинин, среднее ± SD, мг/дл	0,94 ± 0,18	0,96 ± 0,24	1,37 ± 0,47	p < 0,01
рСКФ по формуле MDRD, среднее ± SD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	82 ± 19	61 ± 27	60 ± 20	p = 0,03
МНО, среднее ± SD	1,03 ± 0,06	1,09 ± 0,11	1,37 ± 0,24	p < 0,01
Число тромбоцитов, среднее ± SD, в 1 мкл	197 ± 47	144 ± 119	70 ± 30	p = 0,01
<b>Вирусологические показатели</b>				
Генотип HCV 1a/1b/2/3/4, n	3/0/0/3/1	5/7/3/0/1	4/4/0/2/2	p = НЗ
Исходный уровень РНК HCV, среднее ± SD, log <sub>10</sub> МЕ/мл	6,1 ± 0,7	5,6 ± 0,8	5,3 ± 1,0	p = НЗ
<b>Лечение</b>				
SOF + RBV + PegIFN, n	7	0	0	НП
SOF + RBV, n	0	5	7	НП
SOF + SMV, n	0	5	0	НП
SOF + SMV + RBV, n	0	2	0	НП
SOF + DCV, n	0	2	0	НП
SOF + DCV + RBV, n	0	2	5	НП
Медиана (диапазон) дозы RBV в начале исследования, мг; n пациентов, получающих RBV	1200 (1000–1200); 7	1200 (1000–1400); 9	1000 (400–1200); 12	p = НЗ

ВГН — верхняя граница нормы; НЗ — незначимо; НП — неприменимо.

<sup>a</sup>У 1 пациента плотность печени при оценке с помощью ультразвуковой эластографии составила 21,1 кПа, но у него не было асцита, был нормальный уровень билирубина и лишь немного сниженное число тромбоцитов (123/мкл). Поэтому пациент получал PegIFNα и был проанализирован в этой группе.

<sup>b</sup>Критерий Пирсона χ<sup>2</sup>.

лактат-ацидоза. У другого пациента (№ Q) лактат-ацидоза не было в течение короткого промежутка времени после повторного назначения SOF, но противовирусная терапия была отменена раньше срока — через 20 дней после начала лактат-ацидоза. У остальных больных с тяжелым (n = 1) и тяжелым (n = 2) лактат-ацидозом противовирусная терапия была отменена без последующего возобновления.

У обоих пациентов с повторным лактат-ацидозом, несмотря на отмену противовирусной терапии, наступила смерть, связанная с лактат-ацидозом (№ I и M). Оба эти пациента получали SOF и RBV и имели декомпенсированный цирроз до (№ I) и после (№ M) ТП. У 1 пациента, ожидающего ТП (№ I), лактат-ацидоз (рН 7,325, лактат 54 мг/дл) был

связан с декомпенсацией функции печени, спонтанным бактериальным перитонитом и почечной недостаточностью. Противовирусная терапия была отменена, и лактат-ацидоз разрешился на фоне лечения, согласно рекомендациям отделения интенсивной терапии. Однако функция печени ухудшилась, и больной умер от стойкого лактат-ацидоза с кровотечением из ЖКТ через 23 дня после госпитализации. У пациента после ТП (№ M) противовирусная терапия была начата в связи с декомпенсацией и циррозом после ТП по поводу инфицирования трансплантата HCV и ишемического поражения желчных путей, а также хронического поражения почек. Поражение печени у больного прогрессировало после начала противовирусной терапии, несмотря на быстрое подавление РНК HCV, и через 23 нед. терапии SOF

Таблица 2. Тяжелые нежелательные явления до противовирусной терапии

Пациент	Возраст, лет	Пол	Лечение	Оценка по Чайлду—Пью	Оценка по MELD	ОТП в анамнезе	ГЦР в настоящее время или ранее	Тяжелые НЯ, n	Эпизоды лактат-ацидоза
A <sup>a</sup>	45	М	SOF + RBV	7	13	Да	Нет	Кандидозный эзофагит (n = 2), декомпенсация печени с развитием или ухудшением асцита (n = 2), почечная недостаточность (n = 1)	0
B	38	М	SOF + RBV	10	22	Нет	Нет	Энцефалопатия (n = 4), декомпенсация функции печени с развитием или ухудшением асцита (n = 2), почечная недостаточность (n = 1)	0
D	61	М	SOF + RBV	6	13	Да	Да	Декомпенсация функции печени с развитием или ухудшением асцита (n = 2)	0
F	67	М	SOF + RBV	9	19	Нет	Нет	Декомпенсация печени с развитием или ухудшением асцита (n = 4)	0
G	54	М	SOF + DCV + RBV	9	19	Да	Да	Рожь (n = 1), диарея (n = 1), печеночная энцефалопатия (n = 1), гипергликемия III степени (n = 1), почечная недостаточность (n = 1)	0
H	59	М	SOF + RBV	10	15	Нет	Да	Печеночная энцефалопатия (n = 1)	0
I	60	М	SOF + RBV	11	25	Нет	Нет	Печеночная энцефалопатия (n = 1), декомпенсация функции печени с развитием или ухудшением асцита (n = 1)	0
J	76	М	SOF + SMV	5	9	Нет	Да	Холангит (n = 1), кровотечение из ЖКТ (n = 1)	0
K	53	Ж	SOF + SMV	5	6	Нет	Нет	Перелом ключицы (n = 1)	0
L	64	М	SOF + RBV	7	12	Да	Нет	Рецидивирующий ГЦР (n = 1), плевральный выпот (n = 1)	0
M	63	М	SOF + RBV	8	22	Да	Да	Декомпенсация печени с развитием или ухудшением асцита (n = 1), холангит, вызванный ишемическим поражением желчных путей (n = 1), кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (n = 1), печеночная энцефалопатия (n = 1), почечная недостаточность (n = 1)	0
N	65	М	SOF + DCV + RBV	6	10	Да	Да	Травма от ударной волны (n = 1)	0
O	44	М	SOF + DCV + RBV	7	10	Нет	Нет	Кровотечение из ЖКТ (n = 1), печеночная энцефалопатия (n = 2), почечная недостаточность (n = 1), спонтанный бактериальный перитонит (n = 1)	0
P	58	Ж	SOF + DCV + RBV	8	15	Нет	Нет	Полимиозит (n = 1)	0
R	67	Ж	SOF + RBV	9	19	Нет	Да	Васкулит (n = 1), инфекция мочевых путей (n = 1)	0

ОТП — ортотопическая трансплантация печени.

<sup>a</sup> Смешанная инфекция, вызванная ВИЧ и HCV.

Таблица 3. Тяжелые нежелательные явления на фоне противовирусной терапии

Пациент	Возраст, лет	Пол	Лечение	Оценка по Чайлд-Пью	Оценка по MELD	ОТП в анамнезе	ГПР в настоящее время или ранее	Тяжелые НЯ <sup>a</sup> , n	Эпизоды лактацидоза, n	Отмена противовирусной терапии до срока	Длительность терапии, нед.	Пациент жив в конце противовирусной терапии	Исход
A <sup>b,c</sup>	45	М	SOF + RBV	7	13	Да	Нет	Синдром боли в животе (n = 1)	0	Нет	25,6	Да	УВО
B <sup>b</sup>	38	М	SOF + RBV	10	22	Нет	Нет	Декомпенсация функции печени с развитием или ухудшением асцита (n = 3), печеночная энцефалопатия (n = 1), гепатогидроторакс (n = 1), почечная недостаточность (n = 1), респираторный ацидоз (n = 1), спонтанная бактериальная инфекция (n = 1)	0	Да	23,3	Да	УВО
C	38	М	SOF + DCV + RBV	8	12	Нет	Нет	Декомпенсация функции печени с развитием или ухудшением асцита (n = 1)	0	Нет	24,0	Да	УВО
D <sup>b</sup>	61	М	SOF + RBV	6	13	Да	Да	Рецидивирующий ГЦР (n = 1)	0	Нет	24,0	Да	Рецидив
E	64	М	SOF + RBV	7	15	Да	Да	Гипербилирубинемия III степени (n = 1)	0	Нет	24,0	Да	УВО
F <sup>b</sup>	67	М	SOF + RBV	9	19	Нет	Нет	Диарея (n = 2), ущеленная грыжа (n = 1), пневмония (n = 1), почечная недостаточность (n = 2), спонтанная бактериальная инфекция (n = 1)	1	Нет	23,6	Да	УВО
H <sup>b</sup>	59	М	SOF + RBV	10	15	Нет	Да	Печеночная энцефалопатия (n = 1), гепатогидроторакс (n = 1)	0	Нет	23,6	Да	Рецидив
I <sup>b</sup>	60	М	SOF + RBV	11	25	Нет	Нет	Декомпенсация функции печени с развитием или ухудшением асцита (n = 3), смерть (n = 1), кровотоечение из ЖКТ (n = 1), печеночная энцефалопатия (n = 4), почечная недостаточность (n = 3), спонтанная бактериальная инфекция (n = 2)	2	Нет	26,6	Да	Неопределим при последнем измерении (пациент умер после досрочной отмены противовирусной терапии)
L <sup>b</sup>	64	М	SOF + RBV	7	12	Да	Нет	Гиподреналовый криз (n = 1), гипергликемия IV степени (n = 1)	0	Нет	54,9	Да	УВО
M <sup>b</sup>	63	М	SOF + RBV	8	22	Да	Да	Анемия IV степени (n = 1), декомпенсация печени с развитием или ухудшением асцита (n = 1), смерть (n = 1), печеночная энцефалопатия (n = 2), гипербилирубинемия IV степени (n = 1), гипогликемия IV степени (n = 1), почечная недостаточность (n = 1), сепсис (n = 2), спонтанный бактериальный перитонит (n = 1)	2	Да	23,1	Да	Неопределим при последнем измерении (пациент умер до окончания противовирусной терапии)
P <sup>b</sup>	58	Ж	SOF + DCV + RBV	8	15	Нет	Нет	Декомпенсация функции печени с развитием или ухудшением асцита (n = 1), печеночная энцефалопатия (n = 2), почечная недостаточность (n = 1), спонтанная бактериальная инфекция (n = 1)	1	Да	5,3	Да	УВО
Q	64	Ж	SOF + DCV + RBV	5	9	Нет	Нет	Низкий сывороточный уровень натрия III степени (n = 1), почечная недостаточность (n = 1), инфекция мочевых путей (n = 1), бессонница (n = 1)	1	Да	4,6	Да	Рецидив

Степень лабораторных отклонений указана в соответствии с общепринятыми критериями терминологии для нежелательных явлений v3.0.

ОТП — ортогепатическая трансплантация печени.

<sup>a</sup> Кроме лактат-ацидоза.

<sup>b</sup> Пациент испытал по крайней мере одно тяжелое НЯ в течение 24 нед. до начала противовирусной терапии.

<sup>c</sup> Сопутствующая ВИЧ-инфекция.

Таблица 4. Особенности эпизодов лактат-ацидоза

Пациент	Лечение	Исходная рСКФ <sup>а</sup>	Наименьший рН во время эпизода лактат-ацидоза 1	Наивысшая концентрация лактата во время эпизода лактат-ацидоза 1, мг/дл	рСКФ <sup>а</sup> на момент диагноза эпизода лактат-ацидоза 1	Оценка по MELD на момент диагноза эпизода лактат-ацидоза 1	Оценка по Чайлду—Пью на момент диагноза эпизода лактат-ацидоза 1	АД, мм рт. ст.; ЧСС/мин на момент диагноза эпизода лактат-ацидоза 1	Лечение вазопрессорными препаратами на момент диагноза эпизода лактат-ацидоза 1
F	SOF + RBV <sup>с</sup>	42,7	7,350	30	47,8	20	8	110/70; 89	Нет
I	SOF + RBV <sup>с</sup>	46,7	7,325	61	32,6	30	13	96/64; 73	Нет
M	SOF + RBV <sup>с</sup>	26,6	6,891	54	18,6	40	14	120/70; 80	Нет
P	SOF + DCV + RBV <sup>с</sup>	39,6	7,330	23	17,7	24	8	153/65; 64	Да <sup>д</sup>
Q	SOF + DCV + RBV <sup>с</sup>	69,2	7,350	25	29,7	20	6	70/53; 101	Нет

Наименьший рН во время эпизода лактат-ацидоза 2 <sup>б</sup>	Наивысшая концентрация лактата во время эпизода лактат-ацидоза 2, <sup>в</sup> мг/дл	рСКФ <sup>а</sup> на момент диагноза эпизода лактат-ацидоза 2 <sup>б</sup>	Оценка по MELD на момент диагноза эпизода лактат-ацидоза 2 <sup>б</sup>	Оценка по Чайлду—Пью на момент диагноза эпизода лактат-ацидоза 2 <sup>б</sup>	АД, мм рт. ст.; ЧСС/мин на момент диагноза эпизода лактат-ацидоза 2 <sup>б</sup>	Лечение вазопрессорными препаратами на момент диагноза эпизода лактат-ацидоза 2 <sup>б</sup>
НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
7,287	45	55,1	22	12	112/72; 88	Нет
6,997	132	18,6	31	12	70/40; 110	Нет
НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП
НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП

НП — неприменимо.

<sup>а</sup> Определяется по формуле MDRD, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

<sup>б</sup> Второй эпизод лактат-ацидоза случился у 2 пациентов, несмотря на отмену противовирусной терапии. Он сопровождался кровотечением из ЖКТ и ухудшением функции печени (пациент № I) и септическим шоком (пациент № M).

<sup>с</sup> Дозы RBV на момент диагноза лактат-ацидоза: пациент № F — 600 мг/сут; № I — 200 мг/сут; № M — 200 мг/сут; № P — 1200 мг/сут; № Q — 200 мг/сут.

<sup>д</sup> Терлипрессин 4 × 1 мг/сут.

и RBV развился тяжелый лактат-ацидоз (лактат 65 мг/дл, рН 6,89), сопровождавшийся острой декомпенсацией хронической печеночной недостаточности, включая почечную недостаточность и повышение уровня билирубина. Противовирусная терапия была отменена; лактат-ацидоз и сепсис лечили согласно рекомендациям отделения интенсивной терапии. После некоторого улучшения, включая нормализацию уровня лактата и устранение ацидоза, у пациента развился второй эпизод лактат-ацидоза (лактат 60 мг/дл), сопровождавшийся септическим шоком, и пациент скончался в тот же день, несмотря на интенсивную терапию.

### Кинетика РНК HCV

Уровень РНК HCV на фоне противовирусной терапии перестал определяться у всех пациентов. Уровень РНК HCV измеряли на 4-й неделе противовирусной терапии у 32 из 35 пациентов. К этому моменту уровень РНК HCV был неопределяемым у 19 (59 %) из 32 пациентов, находился ниже порога количественного определения (< 15 МЕ/мл) — у 8 (25 %) из 32 и выше порога количественного определения — у 5 (16 %) из 32. У 1 участника уровень РНК HCV измерили только на 12-й неделе лечения, и он был неопределяемым; у другого пациента с преждевременной отменой противовирусной терапии уровень РНК HCV был неопределяемым на 2-й неделе лечения, но определялся на 4-й неделе.

В окончательном вирусологическом анализе 29 (83 %) из 35 пациентов достигли УВО к 12-й неделе или позже после окончания лечения; 1 пациенту была проведена ТП.

У этого больного противовирусную терапию продолжали до ТП, уровень РНК HCV был неопределяемым через 12 нед. после ТП и в дальнейшем. Вирусологический рецидив после окончания лечения отмечен у 3 (9 %) из 35 пациентов. Отметим, что противовирусная терапия была отменена примерно через 4 нед. у 1 из этих 3 человек. После окончания лечения умерло 2 (6 %) из 35 пациентов. У этих пациентов уровень РНК HCV был неопределяемым при последнем измерении.

### Обсуждение

SOF — нуклеотидный ингибитор полимеразы NS5B HCV всех генотипов, обладающий мощной противовирусной активностью и благоприятным профилем безопасности [11–13]. Именно поэтому в 2014 г. противовирусная терапия на основе SOF с RBV или без него стала методом выбора для пациентов с выраженным поражением печени, вызванным HCV, после ТП или без нее. Тем не менее в 2015 г. FDA и EMA выпустили предупреждение о том, что у пациентов, получавших SOF в сочетании амиодароном, отмечены тяжелые аритмии, что говорит о том, что в рамках предварительных исследований профиль безопасности SOF не до конца определен [51–65]. Данные о безопасности применения RBV в сочетании с SOF у пациентов с выраженным поражением печени все еще ограничены, и соотношение пользы/риска добавления RBV к схемам без интерферона остается неизвестным [7, 14–32, 49, 50].

В настоящем исследовании мы сообщаем о высокой частоте тяжелых НЯ у пациентов с декомпенсированным

Таблица 5. Исходные характеристики пациентов с лактат-ацидозом и без него во время противовирусной терапии

	Пациенты с лактат-ацидозом (n = 5)	Пациенты без лактат-ацидоза (n = 30)	
<b>Демографические характеристики</b>			
Возраст, среднее ± SD, лет	62 ± 4	56 ± 10	p = НЗ
Пол ♀, ♂, n/n	2/3	5/25	p = НЗ
Индекс массы тела, среднее ± SD, кг/м <sup>2</sup>	27,7 ± 5,6	26,5 ± 4,5	p = НЗ
<b>Анамнез</b>			
Перенесенная ТП, n (%)	1 (20)	7 (23)	p = НЗ
Сопутствующий гепатит В, n (%)	0 (0)	0 (0)	p = НЗ
Сопутствующая ВИЧ-инфекция, n (%)	0 (0)	1 (3)	p = НЗ
ГЦР в настоящее время или ранее, n (%)	1 (20)	12 (43)	p = НЗ
<b>Оценка фиброза</b>			
Ультразвуковая эластография, медиана (диапазон), кПа	66,4 <sup>a</sup>	21,3 (8,8–60,4)	p < 0,05
Асцит, n (%)	3 (60)	7 (23)	p = НЗ
Оценка по Чайлду—Пью, медиана (диапазон)	9 (8–11)	5 (5–10)	p = 0,02
Оценка по MELD, медиана (диапазон)	21 (15–25)	10 (6–22)	p < 0,01
APRI, среднее ± SD	2,7 ± 1,8	2,2 ± 2,4	p = НЗ
<b>Биохимические показатели</b>			
Билирубин, среднее ± SD, мг/дл	2,9 ± 2,1	1,6 ± 1,4	p = НЗ
АсАТ × ВГН, среднее ± SD	2,36 ± 1,21	2,54 ± 1,67	p = НЗ
АлАТ × ВГН, среднее ± SD	1,22 ± 0,87	2,26 ± 1,51	p = НЗ
ГГТ × ВГН, среднее ± SD	2,91 ± 2,45	3,08 ± 2,34	p = НЗ
Сывороточный креатинин, среднее ± SD, мг/дл	1,56 ± 0,59	1,02 ± 0,28	p = 0,02
рСКФ по формуле MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	45 ± 16	80 ± 21	p = 0,01
МНО, среднее ± SD	1,55 ± 0,30	1,14 ± 0,15	p < 0,01
Число тромбоцитов, среднее ± SD, в 1 мкл	74 ± 17	139 ± 101	p = НЗ
<b>Вирусологические показатели</b>			
Генотип HCV 1a/1b/2/3/4, n	2/2/0/1/0	10/9/3/4/4	p = НЗ
Исходный уровень РНК HCV, среднее ± SD, log <sub>10</sub> МЕ/мл	5,5 ± 0,5	5,6 ± 0,9	p = НЗ
<b>Лечение</b>			
SOF + RBV + PegIFN, n	0	7	НП
SOF + RBV, n	3	9	НП
SOF + SMV, n	0	5	НП
SOF + SMV + RBV, n	0	2	НП
SOF + DCV, n	0	2	НП
SOF + DCV + RBV, n	2	5	НП
Медиана (диапазон) дозы RBV в начале исследования, мг; n пациентов, получающих RBV	1000 (400–1200); 5	1200 (800–1400); 23	p = НЗ

ВГН — верхняя граница нормы; НЗ — незначимо; НП — неприменимо.

<sup>a</sup> Исходные данные ультразвуковой эластографии доступны только у 1 пациента.

циррозом на фоне комбинированной противовирусной терапии SOF + RBV, включая 7 эпизодов лактат-ацидоза с 2 смертельными исходами у 5 из 35 пациентов. Большая часть тяжелых НЯ была отнесена к острой декомпенсации хронической печеночной недостаточности [66] и возникла, несмотря на быстрое подавление уровня РНК HCV. Продолжающаяся декомпенсация печени, невзирая на подавление РНК HCV, была также отмечена у пациентов с выраженным циррозом, вызванным HCV, при лечении SOF ± RBV в сочетании с DCV, LDV или SMV; у некоторых пациентов с декомпенсированным поражением печени до и после ТП клинический исход был неблагоприятным, несмотря на вирусологический ответ [24, 30, 67–71]. Между тем повышенной частоты декомпенсации печени с лактат-ацидозом или без него не отмечалось в других исследованиях противовирусной терапии на основе SOF у пациентов с выраженным поражением печени, вызванным HCV [25, 68]. При этом ухудшение оценок по MELD

и даже смертельные исходы были описаны, несмотря на подавление вируса, при лечении SOF и RBV у больных с выраженным поражением печени, вызванным HCV [12, 18, 51, 52]. Стоит отметить, что большая доля пациентов, с трудом поддающихся лечению, достигла УВО в нашем исследовании и противовирусная терапия на основе SOF была успешно возобновлена и продолжалась у 1 пациента после разрешения лактат-ацидоза.

Потенциальных причин лактат-ацидоза в целом очень много, в т. ч. шок различной этиологии с сепсисом или без него, анемия, поражение печени и взаимодействие многочисленных препаратов с ферментами дыхательной цепи митохондрий [45, 46]. Пациенты с выраженным поражением печени имеют особо высокий риск лактат-ацидоза, что может хотя бы отчасти объясняться потенциальным снижением выведения лактата печенью [45, 72]. Вызванная инфекцией полиорганная недостаточность недавно была признана главной причиной острой деком-



пенсации хронической печеночной недостаточности [73, 74]. В настоящем исследовании лактат-ацидоз был связан с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической, включая почечную недостаточность и/или инфекционные осложнения у всех пациентов.

Чтобы разобраться, связаны ли наблюдаемые в исследовании эпизоды лактат-ацидоза с осложнениями цирроза и противовирусной терапией, мы сравнили состояние одних и тех же пациентов в течение 24 нед. непосредственно перед началом исследования и затем в течение  $18 \pm 11$  нед. (медиана  $\pm$  SD) на фоне противовирусной терапии. Такой подход вместо, скажем, контрольной группы был выбран потому, что ретроспективный анализ второй, контрольной, группы мог быть подвержен ошибкам в связи с отсутствием соответствующих клинических и лабораторных данных. Наш подход, наоборот, имел преимущество в виде возможности учесть потенциальные внутренние индивидуальные вмешивающиеся факторы. Несмотря на то что частота тяжелых НЯ, включая декомпенсацию, была сопоставимой до и во время лечения, за период наблюдения до противовирусной терапии не было зафиксировано ни одного эпизода лактат-ацидоза.

В нашем исследовании все пациенты с лактат-ацидозом получали комбинированную терапию из двух НА (RBV и SOF). Некоторые НА, включая RBV, вызывали митохондриальную токсичность, в т. ч. лактат-ацидоз, что позволяет предположить, что митохондриальная токсичность гипотетически свойственна всему классу НА [33–42]. В частности, митохондриальная токсичность описана у RBV в сочетании с антиретровирусной терапией у пациентов со смешанной инфекцией, вызванной HCV и ВИЧ [75]. У SOF часто отмечалось повышение активности липазы, что может указывать на предполагаемую митохондриальную токсичность [13, 19]. У пациентов с лактат-ацидозом в нашем исследовании были более выраженные цирроз и нарушение функции почек по сравнению с теми, у кого лактат-ацидоз во время лечения не развился, и у обоих пациентов с тяжелым лактат-ацидозом имел место декомпенсированный цирроз. Несмотря на быстрое разрешение лактат-ацидоза после отмены противовирусной терапии, у этих 2 больных возникли повторные эпизоды лактат-ацидоза, связанные с кровотечением из ЖКТ и сепсисом соответственно. Повторные эпизоды развились через 14–21 день после отмены противовирусной терапии. Учитывая период полувыведения SOF, связь между приемом SOF и этими событиями маловероятна. Возможно, токсичность RBV усиливалась у пациентов с декомпенсированным циррозом по сравнению с пациентами с компенсированным циррозом, а лактат-ацидоз вследствие митохондриальной токсичности НА мог возникнуть в специфических обстоятельствах, например у больных с декомпенсированным поражением печени, вызванным HCV, значительно сниженной функцией почек или одновременным приемом других препаратов, вызвавших лактат-ацидоз.

Следует учитывать некоторые ограничения настоящего исследования. Высокая частота НЯ могла частично объясняться тяжестью поражения печени у наших пациентов. Противовирусные схемы были основаны на SOF, но отличались друг от друга, что затрудняет отнесение причин к приему RBV и/или SOF. Более того, имели место

важные вмешивающиеся факторы: почечная недостаточность и сепсис у всех пациентов с лактат-ацидозом во время терапии. Анализ газов артериальной крови, включая измерение уровня лактата, проводился при появлении клинических симптомов, но не выполнялся проспективно в определенное время. Поскольку мы использовали консервативное определение лактат-ацидоза ( $\text{pH} < 7,35$ ), эпизоды лактат-ацидоза, маскированного, например, метаболическим алкалозом, или субклинические эпизоды легкого лактат-ацидоза могли пройти мимо нашего внимания [45]. Наконец, пациентов в наших группах было немного. Поэтому данные, сообщаемые в этом исследовании, не доказывают причинно-следственной связи между наблюдаемыми эпизодами лактат-ацидоза и противовирусной терапией. Хотя наше исследование показывает, что схема терапии, содержащая RBV и второй НА (SOF), может коррелировать с повышенным риском у пациентов с выраженным циррозом, нельзя сделать окончательное заключение, связана ли наблюдаемая частота лактат-ацидоза во время противовирусной терапии на основе RBV и SOF с декомпенсацией печени или самим противовирусным лечением, а в случае последнего — до какой степени предполагаемая токсичность лечения относится к RBV или SOF.

В заключение отметим, что наши данные указывают на риск развития лактат-ацидоза, осложняющего острую декомпенсацию хронической дисфункции печени во время противовирусной терапии на основе RBV и SOF у пациентов с циррозом, вызванным HCV. Дальнейшие исследования должны прояснить роль лактат-ацидоза и метаболического ацидоза у пациентов, получающих лечение с RBV или без него; например, необходимо сравнить пациентов с выраженным циррозом, вызванным HCV, получающих лечение SOF в сочетании с ингибитором NS5A и получающих SOF + RBV в сочетании с ингибитором NS5A соответственно. В настоящее время RBV следует использовать с осторожностью у пациентов с декомпенсированным поражением печени.

## Спонсоры

Работа не имела спонсорской поддержки.

## Конфликты интересов

Martin-Walter Welker — гонорары за консультации, выступления с докладами от компаний Amgen, Bayer, BMS, Gilead, Novartis и Roche; возмещение транспортных расходов от Astellas, Bayer, BMS, Novartis, Janssen и Roche. Stefan Luhne — возмещение транспортных расходов от компаний Abbvie и Merck/MSD. Johannes Vermehren — гонорары за доклады от компаний BMS и Covidien; возмещение транспортных расходов от BMS и Gilead. Tania Welzel — консультации для компаний Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen и Novartis. Stefan Zeuzem — консультации, участие в бюро докладчиков для компаний Abbvie, BMS, Gilead, Janssen и Merck. Christoph Sarrazin — консультации, участие в консультативных комиссиях для компаний Abbott, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD и Roche; поддерж-

ка исследований от Abbott, Gilead, Janssen, Qiagen, Roche и Siemens; докладчик для Abbott, Achillion, Astra, BMS, Gilead, Janssen, Merck/MSD, Qiagen, Roche и Siemens. Остальные авторы, принимавшие участие в настоящем исследовании, заявили об отсутствии конфликтов интересов.

### Вклад авторов

Martin-Walter Welker — дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание черновика рукописи; Stefan Luhne — сбор данных; Christian Lange — критический пересмотр рукописи; Johannes Vermehren — сбор данных, критический пересмотр рукописи; Harald Farnik — сбор данных; Eva Herrmann — анализ данных; Tania Welzel — сбор данных; Stefan Zeuzem — дизайн исследования, критический пересмотр рукописи; Christoph Sarrazin — дизайн исследования, критический пересмотр рукописи.

### Литература

- [1] Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303–1310.
- [2] Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463–472.
- [3] Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004;40:823–830.
- [4] Gane EJ. The natural history of recurrent hepatitis C and what influences this. *Liver Transpl* 2008;14:S36–S44.
- [5] Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, Jessner W, Bergholz U, Gurguta C, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:507–511.
- [6] Iacobellis A, Perri F, Valvano MR, Caruso N, Niro GA, Andriulli A. Long-term outcome after antiviral therapy of patients with hepatitis C virus infection and decompensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:249–253.
- [7] EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015;63:199–236.
- [8] Melero J, Berenguer M. Antiviral therapy in patients with HCV-cirrhosis. *Ann Hepatol* 2009;8:292–297.
- [9] Gambato M, Lens S, Navasa M, Forn X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. *J Hepatol* 2014;61:S120–S131.
- [10] Peveling-Oberhag J, Zeuzem S, Hofmann WP. Antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with advanced liver disease and after liver transplantation. *Med Microbiol Immunol* 2010;199:1–10.
- [11] Lam AM, Espiritu C, Bansal S, Micolochick Steuer HM, Niu C, Zennou V, et al. Genotype and subtype profiling of PSI-7977 as a nucleotide inhibitor of hepatitis C virus. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3359–3368.
- [12] Temesgen Z, Talwani R, Rizza SA. Sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Drugs Today (Barc)* 2014;50:421–434.
- [13] Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:478–487.
- [14] Brown RS, Reddy K, O’Leary JG, Kuo A, Morelli G, Durand CM, et al. Safety and Efficacy of New DAA-based Therapy for Hepatitis C Post-Transplant: Interval Results from the HCV-TARGET Longitudinal, Observational Study. *AASLD, Bost.* 2014;LB4.
- [15] Reddy KR, Everson GT, Flamm SL, Denning JM, Arterbrn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir with Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients with Post Transplant Recurrence: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. *AASLD, Bost.* 2014;60:200A.
- [16] Gordon FD, Kosinski AL, Coombs SJ, Goucher P, Aljahl ES, Pomfret EA. Sofosbuvir + Simeprevir is safe in liver transplant recipients. *Hepatology* 2014;60:543A.
- [17] Vukotic R, Morelli M, Berardi S, Pianta P, Mazzella G, Tame M, et al. Sofosbuvir for the treatment of severe HCV recurrence after liver transplantation: interim results of the AISF-SOFOLT Italian compassionate use program. *AASLD, Bost.* 2014;LB9.
- [18] Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2014;148:108–117.
- [19] Osinusi A, Meissner EG, Lee Y-J, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:804–811.
- [20] Pungpapong S, Aqel B, Leise M, Werner KT, Murphy JL, Henry TM, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology* 2015;61:1880–1886.
- [21] Forn X, Charlton M, Denning J, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, et al. Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 2014;61:1485–1494.
- [22] Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.
- [23] Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebagh M, Fougerou-Leurent C, Radenne S, et al. Efficacy of sofosbuvir and daclatasvir in patients with fibrosing cholestatic hepatitis C after liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1993–2001. e2.
- [24] Shiffman ML, James AM, Long AG, Alexander PC. Treatment of chronic HCV with sofosbuvir and simeprevir in patients with cirrhosis and contraindications to interferon and/or ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1179–1185.
- [25] Modi AA, Nazario H, Trotter JF, Gautam M, Weinstein J, Mantry P, et al. Safety and efficacy of simeprevir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with decompensated genotype 1 hepatitis C cirrhosis. *Liver Transpl* 2015, [Epub ahead of print].
- [26] Punzalan CS, Barry C, Zacharias I, Rodrigues J, Mehta S, Bozorgzadeh A, et al. Sofosbuvir plus simeprevir treatment of recurrent genotype 1 hepatitis C after liver transplant. *Clin Transplant* 2015, [Epub ahead of print].
- [27] Seifert LL, Vorona E, Bester C, Stahl M, Husing A, Beckebaum S, et al. Interferon-free sofosbuvir-based anti-HCV therapy after liver transplantation. *Ann Transpl* 2015;20:561–568.
- [28] Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with HCV genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and HCV genotype 2 infection. *Gastroenterology* 2015, [Epub ahead of print].
- [29] Bourliere M, Bronowicki J-P, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a ran-

- domised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015;15:397-404.
- [30] Dyson JK, Hutchinson J, Harrison L, Rotimi O, Tiniakos D, Foster GR, et al. Liver toxicity associated with sofosbuvir, an ns5a inhibitor and ribavirin use. *J Hepatol* 2016;64:234-238.
- [31] Manns M, Forns X, Samuel D, Denning J, Arterburn S, Brandt-Sarif T, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe and efficacious in decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: Preliminary results of the prospective solar 2 trial. *J Hepatol* 2015;62:S187-S188.
- [32] Samuel D, Manns M, Forns X, Flamm SL, Reddy KR, Denning J, et al. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe in >600 decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: An integrated safety analysis of the solar 1 and solar 2 trials. *J Hepatol* 2015;62:S620-S621.
- [33] Lange CM, Bojunga J, Hofmann WP, Wunder K, Mihm U, Zeuzem S, et al. Severe lactic acidosis during treatment of chronic hepatitis B with entecavir in patients with impaired liver function. *Hepatology* 2009;50:2001-2006.
- [34] Bleeker-Rovers CP, Kadir SW, van Leusen R, Richter C. Hepatic steatosis and lactic acidosis caused by stavudine in an HIV-infected patient. *Neth J Med* 2000;57:190-193.
- [35] Chapplain J-M, Beillot J, Begue J-M, Souala F, Bouvier C, Arvieux C, et al. Mitochondrial abnormalities in HIV-infected lipotrophic patients treated with antiretroviral agents. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1477-1488.
- [36] Songa PM, Castelnovo B, Mugasha EB, Ocama P, Kambugu A. Symptomatic hyperlactatemia associated with nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitor use in HIV-infected patients: a report of 24 cases in a resource-limited setting (Uganda). *Clin Infect Dis* 2007;45:514-517.
- [37] Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998;12:1735-1744.
- [38] Marzano A, Marengo A, Marietti M, Rizzetto M. Lactic acidosis during Entecavir treatment in decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2011;43:1027-1028.
- [39] Fung J, Seto W-K, Lai C-L, Yuen M-F. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:428-434.
- [40] Tak WY, Park SY, Jung MK, Jeon SW, Cho CM, Kweon YO, et al. Mitochondrial myopathy caused by clevudine therapy in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Res* 2009;39:944-947.
- [41] McKenzie R, Fried MW, Sallie R, Conjeevaram H, Di Bisceglie AM, Park Y, et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1995;333:1099-1105.
- [42] Venhoff N, Setzer B, Melkaoui K, Walker UA. Mitochondrial toxicity of tenofovir, emtricitabine and abacavir alone and in combination with additional nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2007;12:1075-1085.
- [43] Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
- [44] Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1791-1798.
- [45] Ingelfinger JR, Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014;371:2309-2319.
- [46] Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med* 2005;20:255-271.
- [47] Bouchardeau F, Cantaloube JF, Chevaliez S, Portal C, Razer A, Lefrere J-J, et al. Improvement of hepatitis C virus (HCV) genotype determination with the new version of the INNO-LiPA HCV assay. *J Clin Microbiol* 2007;45:1140-1145.
- [48] Zitzer H, Heilek G, Truchon K, Susser S, Vermehren J, Sizmman D, et al. Second-generation Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV quantitative test for viral load monitoring: a novel dual-probe assay design. *J Clin Microbiol* 2013;51:571-577.
- [49] Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger MM, Hinrichsen H, Hofer H, et al. S3 guideline hepatitis C addendum. *Z Gastroenterol* 2015;53:320-334.
- [50] Ferenci P, Kozbial K, Mandorfer M, Hofer H. HCV targeting of patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2015;63:1015-1022.
- [51] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1889-1898.
- [52] Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-1493.
- [53] Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-1888.
- [54] Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756-1765.
- [55] Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:211-221.
- [56] Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127-1135.
- [57] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-1887.
- [58] Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2014;383:515-523.
- [59] Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:769-775.
- [60] Molina J-M, Orkin C, Iser DM, Zamora F-X, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet* 2015;385:1098-1106.
- [61] Pol S, Sulkowski MS, Hassanein T, Gane EJ, Liu L, Mo H, et al. Sofosbuvir plus pegylated interferon and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus in whom previous therapy with direct-acting antivirals has failed. *Hepatology* 2015;62:129-134.
- [62] Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:705-713.
- [63] Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:401-408.
- [64] Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370:1993-2001.
- [65] Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:714-725.

- [66] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426–1437, 1437.e1–e9.
- [67] Stine JG, Intagliata N, Shah NL, Argo CK, Caldwell SH, Lewis JH, et al. Hepatic decompensation likely attributable to simeprevir in patients with advanced cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2014;60:1031–1035.
- [68] Saxena V, Nyberg L, Pauly M, Dasgupta A, Nyberg A, Piasecki B, et al. Safety and efficacy of simeprevir/sofosbuvir in hepatitis C infected patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:715–725.
- [69] Soriano V, Barreiro P, de Mendoza C, Pena JM. Hepatic decompensation with sofosbuvir plus simeprevir in a patient with Child-Pugh B compensated cirrhosis. *Antivir Ther* 2015, [Epub ahead of print].
- [70] Pellicelli AM, Montalbano M, Lionetti R, Durand C, Ferenci P, D'Offizi G, et al. Sofosbuvir plus daclatasvir for post-transplant recurrent hepatitis C: potent antiviral activity but no clinical benefit if treatment is given late. *Dig Liver Dis* 2014;46:923–927.
- [71] Kalafateli M, Dusheiko G, Manousou P. Clinical decompensation after achieving SVR with sofosbuvir, daclatasvir and ribavirin in a patient with recurrent HCV post-liver transplant. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:257–258.
- [72] Funk GC, Doberer D, Kneidinger N, Lindner G, Holzinger U, Schneeweiss B. Acid-base disturbances in critically ill patients with cirrhosis. *Liver Int* 2007;27:901–909.
- [73] Reddy KR, O'Leary JG, Kamath PS, Fallon MB, Biggins SW, Wong F, et al. High risk of delisting or death in liver transplant candidates following infections: Results from NACSELD. *Liver Transpl* 2015;21:881–888.
- [74] Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014;60:250–256.
- [75] Reiberger T, Kosi L, Maresch J, Breitenacker F, Payer BA, Wrba F, et al. Mitochondrial toxicity is associated with virological response in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection treated with ribavirin and highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010;202:156–160.